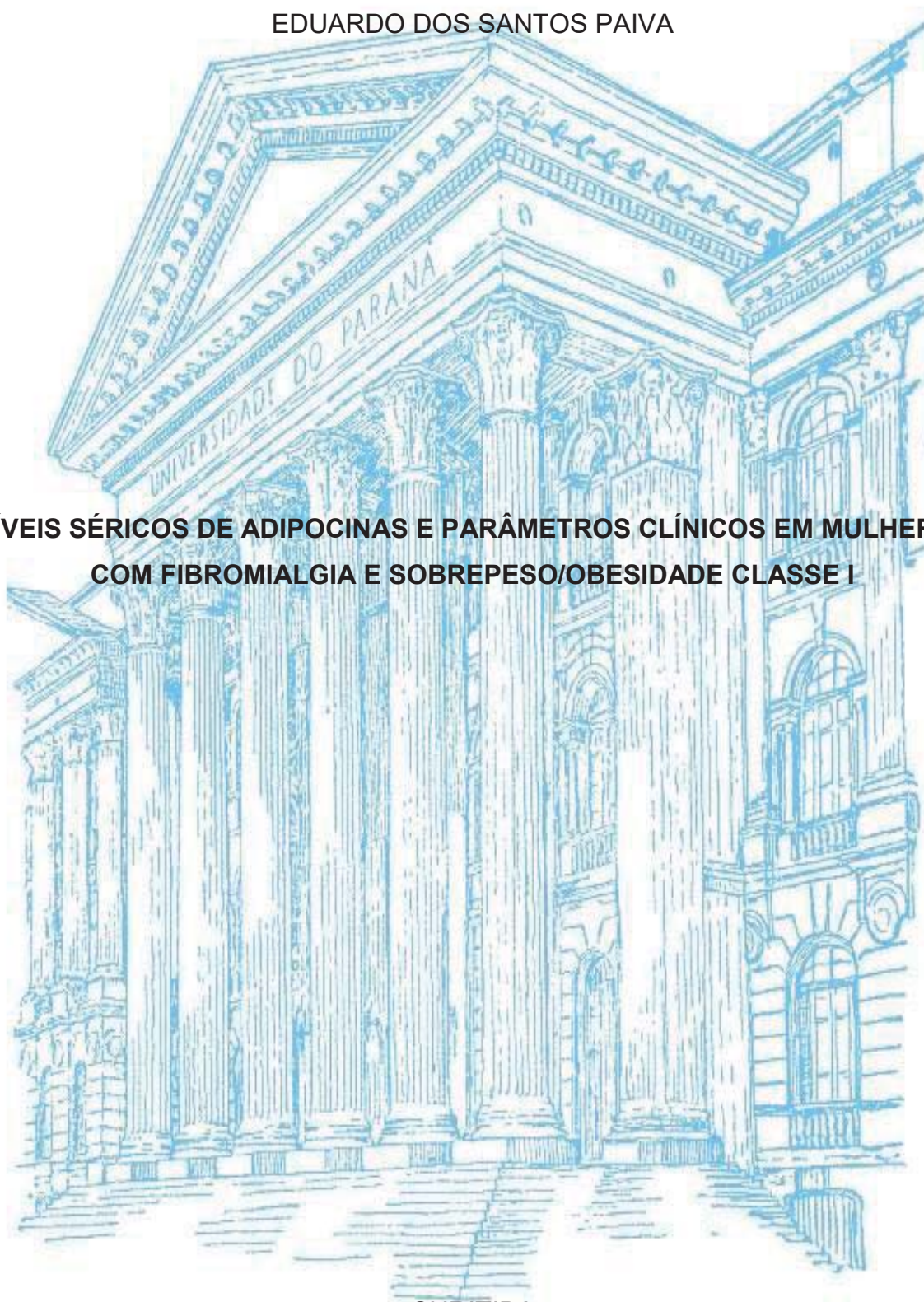


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

EDUARDO DOS SANTOS PAIVA

**NÍVEIS SÉRICOS DE ADIPOCINAS E PARÂMETROS CLÍNICOS EM MULHERES
COM FIBROMIALGIA E SOBREPESO/OBESIDADE CLASSE I**



CURITIBA

2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

EDUARDO DOS SANTOS PAIVA

**NÍVEIS SÉRICOS DE ADIPOCINAS E PARÂMETROS CLÍNICOS EM MULHERES
COM FIBROMIALGIA E SOBREPESO/OBESIDADE CLASSE I**

CURITIBA

2016

EDUARDO DOS SANTOS PAIVA

**NÍVEIS SÉRICOS DE ADIPOCINAS E PARÂMETROS CLÍNICOS EM MULHERES
COM FIBROMIALGIA E SOBREPESO/OBESIDADE CLASSE I**

Tese apresentada como requisito parcial à
obtenção do grau de Doutor ao Programa de
Pós-Graduação em Medicina Interna, Setor
de Ciências da Saúde, Universidade Federal
do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. César Luiz
Boguszewski.

CURITIBA

2016



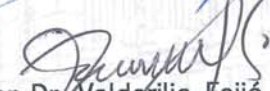
PARECER

Aos doze dias do mês de dezembro do ano de dois mil e dezesseis, a banca examinadora constituída pelos Professores: Dr. Ricardo Machado Xavier (Depto. Medicina Interna/UFRGS), Dra. Estela Iraci Rabito (CHC/UFPR), Dra. Adriane Maria Rodrigues (CHC/UFPR), Dr. Valderilio Feijó Azevedo (Depto. DCM/UFPR) e Dr. César Luiz Boguszewski (Depto DCM/UFPR), exarou o presente parecer sobre a tese de doutorado elaborada por EDUARDO DOS SANTOS PAIVA, pós-graduando concluinte do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná, intitulada: "NÍVEIS SÉRICOS DE ADIPOCINAS E PARÂMETROS CLÍNICOS EM MULHERES COM FIBROMIALGIA E SOBREPESO/OBESIDADE CLASSE I". A Banca examinadora considerou que o pós-graduando apresentou trabalho adequado para tese, e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas de modo a merecer a sua **aprovação**, sendo recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de **Doutor em Medicina Interna**. A banca considerou o trabalho de grande relevância à Saúde Pública, e recomendam a publicação de artigo em revista técnico-científica com corpo editorial depois de incorporadas às sugestões apresentadas no decurso das arguições, cumpridas outras exigências previstas em normativas da pós-graduação.


Professor Dr. Ricardo Machado Xavier


Professora Dra. Estela Iraci Rabito


Professora Dra. Adriane Maria Rodrigues


Professor Dr. Valderilio Feijó Azevedo


Professor Dr. César Luiz Boguszewski

AGRADECIMENTOS

Às participantes do estudo e pacientes do ambulatório de fibromialgia do Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

Ao programa de Pós-Graduação em Medicina Interna do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná (UFPR), especialmente nas pessoas do Prof. Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive, Chefe do Programa ao início deste projeto e da Prof. Dra. Iara José de Taborda Messias-Reason, Chefe do Programa na conclusão do Projeto.

Ao Fundo de Amparo à Pesquisa da Sociedade Brasileira de Reumatologia, pelo apoio financeiro.

Ao Prof. Dr. César L. Boguszewski, meu paciente orientador, do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da UFPR (SEMPR). Pelo apoio, amizade e gentileza, e por ser um exemplo a ser seguido na vida profissional e pessoal. O modelo do SEMPR sempre será para mim um alvo a ser atingido dentro da Reumatologia-UFPR.

À Associação SEMPR-AMIGOS pelo apoio financeiro.

A Prof. Dr. Maria Eliana M. Schieferdecker, Professora da Pós-Graduação em Alimentação e Nutrição do Departamento de Nutrição – UFPR, que ao trazer suas alunas de pós-graduação para participar deste projeto, em muito o enriqueceu e ajudou a torná-lo uma realidade.

Às pós-graduandas do Departamento de Nutrição que participaram neste projeto, pelo auxílio no dia-a-dia da coleta de dados e de servirem de exemplo de dedicação e comprometimento: Nutricionistas Aline Andretta, Emmanuelle Batista, Márcia Lobo e Renata Miranda.

Ao laboratório de Imunopatologia do HC - UFPR, na pessoa do Dr. Renato M. Nisihara, pela orientação na compra dos reagentes e pela execução da dosagem de adipocinas.

À Márcia Olandoski, pela análise estatística dos resultados.

Às Professoras Dras. Carolina Aguiar Moreira e Victória Z. Cochenski Borba, pela análise dos exames de composição corporal.

Ao Laboratório Central do HC-UFPR, pela dosagem de metabólitos e da Proteína C Reativa.

Aos meus colegas professores da Disciplina de Reumatologia da UFPR, Dr. Acir Rachid Filho, Dr. David C. Tilton, Dr. Sérgio C. Kowalski, Dr. Valderílio F. Azevedo, pela amizade e companheirismo.

Ao Dr. Sebastião C. Radominski, também colega professor e eterno chefe, que tão bem me recebeu de volta na UFPR em 1999 e me abriu espaço dentro da Reumatologia paranaense e nacional.

Aos muitos amigos da Reumatologia-HC-UFPR em especial o Dr. Andreas Funke e o Dr. Luiz Cláudio da Silva.

Aos residentes em Reumatologia do HC-UFPR, atuais e antigos, que há muitos anos fazem meu final de semana iniciar-se na sexta-feira de manhã. Um agradecimento especial à antiga residente e agora sócia Dra. Carolina de Souza Müller, pelo carinho e pela amizade.

Ao Departamento de Clínica Médica da UFPR, em especial nas pessoas dos Professores Drs. Maurício de Carvalho e Miguel Ibraim Abboud Hanna Sobrinho, chefes de Departamento que são exemplos de conduta e de dedicação à Clínica Médica.

Às secretárias Maristela Poratti, do Departamento de Clínica Médica e Valéria Knapp e Lúcia Lemiszka, da Pós-Graduação em Medicina Interna do Setor de Ciências da Saúde da UFPR, pelo apoio e torcida em todos estes anos.

Aos meus mestres verdadeiros na caminhada na Medicina: Dr. Álvaro Réa Neto, Dr. Eduardo Xavier da Silva Sobrinho (*in memoriam*), Dr. João Alceu Tilton e Dr. Paulo Roberto Cruz Marquetti.

Aos que me inspiraram a fazer Reumatologia, uma decisão da qual me orgulho todos os dias: Dr. Acir Rachid (*in memoriam*) e Dr. Albano Manuel de Almeida Chaves Luiz (*in memoriam*). Não há dia em que não penso neles.

Ao Dr. Robert M. Bennett, Professor da Divisão de Doenças Reumáticas da *Oregon Health and Science University*, em Portland, que me conduziu a estudar fibromialgia quando fui seu *fellow* e que tanto colaborou com conselhos e revisões deste projeto.

Ao amigo sincero Prof. Atul Deodhar, da *Oregon Health and Science University*.

Ao Dr. James T. Rosenbaum, Professor da *Oregon Health and Science University* exemplo de médico, clínico e pesquisador.

Aos colegas da Comissão de Dor, Partes Moles e Fibromialgia da Sociedade Brasileira de Reumatologia, pela amizade e pela paciência em tolerar minha ausência em tantos momentos em razão deste projeto. Em especial aos doutores Aline Ranzolin, Daniel Feldman Pollak, José Eduardo Martinez, José Roberto Provenza, Marcelo Rezende, Marcos Renato de Assis, Milton Helfenstein Júnior e Roberto E. Heymann.

À minha secretária, Maria Alice Argenta, pela amizade incondicional, pelo estímulo e pela dedicação ao nosso consultório. Obrigado por fazer parte das nossas vidas!

Aos meus amados irmãos, Cinthia, Filipe, Thiago e toda nossa grande família.

Aos meus pais, Paulo e Mariza, pela maneira como sempre me ensinaram e pelo amor e dedicação em todos os passos da minha vida. Ao meu pai, um agradecimento mais que especial, por ter ajudado com fundos para este projeto.

E finalmente, aos amores da minha vida, Anna e Victoria, sem as quais nada, absolutamente nada disto teria valor ou faria sentido. Desculpem-me pelas muitas vezes de ausência e muito obrigado pelo amor nos grandes e pequenos momentos.

RESUMO

A fibromialgia (FM) é uma síndrome clínica caracterizada por dor muscular difusa e hiperalgesia à palpação da musculatura. Assume-se que a presença de sobrepeso e obesidade piore os sintomas de pacientes com FM, mas o papel das adipocinas séricas (substâncias semelhantes às citocinas, produzidas no tecido adiposo) na modulação dos sintomas da FM ainda não é esclarecido. O objetivo deste estudo foi avaliar os níveis séricos de adipocinas em mulheres com fibromialgia, com ou sem sobrepeso/obesidade classe I, em comparação com controles com e sem sobrepeso/obesidade classe I, correlacionando os níveis destas adipocinas com parâmetros clínicos relacionados à FM e com a massa de tecido adiposo (massa gorda, MG). Cem mulheres, 50 com FM (FM-TOTAL) e 50 controles saudáveis (C-TOTAL) foram divididas em quatro grupos: pacientes com FM e sobrepeso/obesidade classe I (FM-S); pacientes com FM e eutrofia (FM-EU); controles com sobrepeso/obesidade classe I (C-S) e controles com eutrofia (C-EU). Pacientes e controles foram submetidas à avaliação clínica com exame físico e antropométrico, exame de pontos dolorosos, avaliação de limiar da dor, FIQ (Questionário de Impacto da Fibromialgia) e PHQ-9 (*Patient Health Questionnaire*). Foram dosados os níveis séricos de leptina, adiponectina, MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*) e Proteína C Reativa (PCR). A composição corporal foi avaliada por DXA (absorção de raio-x de dupla energia) e os níveis de adipocinas foram ajustados pela massa gorda dos participantes. Como resultados, observou-se que nenhum parâmetro clínico se correlacionou com o IMC ou com a massa gorda (MG) no grupo FM-TOTAL. Comparando-se os grupos FM-S e FM-EU, não houve diferença entre os parâmetros clínicos usados na avaliação da FM. O grupo FM-TOTAL apresentou níveis de leptina isolados ou ajustados pela MG mais baixos do que o grupo C-TOTAL (isolados: $12.812,2 \pm 8619,3$ vs. $18.316,3 \pm 10190,2$; $p < 0,05$ – ajustados: $531,63 \pm 365,13$ vs. $684,05 \pm 300,27$; $p < 0,05$). Embora o grupo FM-S tenha apresentado níveis de leptina mais altos do que o grupo FM-EU, estes pacientes apresentam níveis bem mais baixos de leptina quando comparados ao grupo C-S, pareados por IMC (índice de massa corpórea), CA (circunferência abdominal) e MG (leptina isolada: $14.715 \pm 8884,65$ vs. $23.903 \pm 9788,74$). A leptina não apresentou correlação com parâmetros da FM em nenhum dos grupos. Não houve diferença dos níveis de adiponectina entre os grupos. Os níveis de PCR eram mais altos no grupo de pacientes no grupo FM-S em comparação com o grupo FM-EU eutrófico, e neste grupo houve correlação da PCR com a CA, o IMC e a MG, sugerindo que o sobrepeso apresentava um componente inflamatório. Concluímos que pacientes com FM e sobrepeso apresentaram níveis de leptina ajustada mais baixos do que controles com sobrepeso e que não houve correlação da leptina ajustada com parâmetros clínicos da FM; não foi observada correlação das adipocinas com os marcadores de inflamação MCP-1 e PCR; pacientes com FM e sobrepeso não apresentaram piora nos parâmetros clínicos da FM. O papel do sobrepeso e das adipocinas na FM é muito mais complexo do que uma relação linear entre obesidade, produção de adipocinas e maior nocicepção.

Palavras-chave: Fibromialgia. Obesidade. Leptina. Adiponectina.

ABSTRACT

Fibromyalgia is a clinical syndrome characterized by widespread muscular pain and muscle hyperalgesia to palpation. Overweight and obesity are considered to exacerbate fibromyalgia symptoms, but the role of serum adipokines levels in modulating fibromyalgia symptoms is still unclear. The objectives of this study were to evaluate the serum levels of adipokines in women with fibromyalgia with and without overweight/obesity class I, comparing them to controls with and without overweight/obesity, and to correlate the adipokine levels with clinical parameters associated with fibromyalgia and adipose tissue mass (body fat). The study included 100 women divided into four groups: (a) fibromyalgia and overweight/obesity; (b) fibromyalgia and normal weight; (c) controls and overweight/obesity; and (d) controls and normal weight. Patients and controls were clinically evaluated with physical examination, anthropometry, tender point examination, pain threshold evaluation and application of the FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire) and of the PHQ-9 (Patient Health Questionnaire). Assessments included serum levels of leptin, adiponectin, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), and C-reactive protein (CRP). Body composition was evaluated by DXA and levels of adipokines were adjusted for body fat. Fibromyalgia patients with overweight/obesity class I or normal weight had no differences in FM clinical parameters; BMI and fat mass did not correlate with any FM parameter. Unadjusted and adjusted leptin levels were lower in fibromyalgia patients than controls. Although FM patients with overweight had higher levels of leptin compared with eutrophic FM patients, these overweight FM patients had much lower leptin levels compared to controls, even when paired by BMI, AC (abdominal circumference) and body fat. Leptin levels had no correlation with clinical parameters of fibromyalgia or inflammation markers (MCP-1 and CRP), and adiponectin levels showed no difference between groups. PCR levels were higher in FM patients with overweight/obesity, with correlation with BMI, AC and body fat, suggesting that overweight has an inflammatory component. We conclude that patients with fibromyalgia and overweight/obesity presented lower levels of adjusted leptin than controls with overweight/obesity and no correlation was observed between leptin levels and clinical parameters of fibromyalgia or inflammation markers (MCP-1 and CRP). FM patients with overweight/obesity do not show worse FM clinical parameters.

Keywords: Fibromyalgia. Obesity. Leptin. Adiponectin.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - CORRELAÇÕES DOS DADOS CLÍNICOS COM O IMC (ρ DE SPEARMAN) NOS PACIENTES COM FM.....	39
FIGURA 2 - CORRELAÇÕES DOS DADOS CLÍNICOS COM A LEPTINA (ρ DE SPEARMAN) NOS PACIENTES COM FM.....	43
FIGURA 3 - CORRELAÇÕES DOS MARCADORES DE INFLAMAÇÃO COM A LEPTINA (ρ DE SPEARMAN) NOS PACIENTES COM FM.....	43

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - DADOS CLÍNICOS DO GRUPO TOTAL DE PACIENTES COM FM (FM-TOTAL) <i>VERSUS</i> CONTROLES (CONTROLES-TOTAL).....	38
TABELA 2 - CORRELAÇÕES DOS DADOS CLÍNICOS DA FM COM O IMC (ρ DE SPEARMAN) NOS PACIENTES COM FM.....	39
TABELA 3 - DADOS CLÍNICOS DO GRUPO DE PACIENTES COM FM E SOBREPESO (FM-S) <i>VERSUS</i> PACIENTES COM FIBROMIALGIA EUTRÓFICAS (FM-EU).....	40
TABELA 4 - DADOS CLÍNICOS DO GRUPO DE PACIENTES COM FM E SOBREPESO (FM-S) <i>VERSUS</i> CONTROLES COM SOBREPESO (C-S).....	40
TABELA 5 - DADOS LABORATORIAIS DO GRUPO TOTAL DE PACIENTES COM FM (FM-TOTAL) <i>VERSUS</i> CONTROLES (CONTROLES-TOTAL).....	41
TABELA 6 - CORRELAÇÕES DOS DADOS CLÍNICOS DA FM COM A LEPTINA AJUSTADA (ρ DE SPEARMAN) NOS PACIENTES COM FM.....	42

LISTA DE SIGLAS

ACR –	Colégio Americano de Reumatologia (do Inglês, <i>American College of Rheumatology</i>)
AgRP –	Peptídeo relacionado a agouti (do Inglês, <i>Agouti-Related Peptide</i>)
ATP-III –	Painel de tratamento de adultos – III (do Inglês, <i>Adult Treatment Panel III</i>)
ATS –	Sociedade americana do tórax (do Inglês, <i>American Thoracic Society</i>)
BDI –	Inventário de depressão de Beck (do Inglês, <i>Beck Depression Inventory</i>)
BDNF –	Fator neurotrófico derivado do encéfalo (do Inglês, <i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i>)
BE –	Balanço energético
CA –	Circunferência abdominal
CART –	Transcrito regulado por cocaína e anfetamina (do Inglês, <i>Cocaine- and amphetamine-regulated transcript</i>)
CGRP –	Peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (do Inglês, <i>Calcitonin Gene-Related Peptide</i>)
CRH –	Hormônio liberador da corticotropina (do Inglês, <i>Corticotropin-Releasing Hormone</i>)
DP –	Desvio-padrão
DXA –	Absorção de raio-x de dupla energia (do Inglês, <i>Dual Energy X-ray Absorptiometry</i>)
FDA –	Administração Federal de Medicamentos (do Inglês, <i>Federal Drug Administration</i>)
FIQ –	Questionário de impacto da fibromialgia (do Inglês, <i>Fibromyalgia Impact Questionnaire</i>)
FM –	Fibromialgia
FPM –	Força de preensão manual
GET –	Gasto energético total
HAQ –	Questionário de avaliação da saúde (do Inglês, <i>Health Assessment Questionnaire</i>)

HCC-4 –	Quimiocina humana CC 4 (do Inglês, <i>Human CC chemokine-4</i>)
HC-UFPR –	Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
HHa –	Hipotálamo-hipófise-adrenal
IC –	Ingestão calórica
IFN- γ –	Interferon – gama
IL-1 –	Interleucina 1
IL-10 –	Interleucina 10
IL-12 –	Interleucina 12
IL-1ra –	Antagonista do receptor da interleucina-1 (do Inglês, <i>Interleukin-1 Receptor Antagonist</i>)
IL-1 β –	Interleucina -1 beta
IL-6 –	Interleucina 6
IL-8 –	Interleucina 8
IMC –	Índice de massa corpórea
JAK-STAT–	Quinase Janus - Transdutor de sinal e ativador de transcrição (do Inglês, <i>Janus Kinase-Signal Transducer and Activator of Transcription</i>)
MCH –	Hormônio concentrador de melanina (do Inglês, <i>Melanin-concentrating hormone</i>)
MCP-1–	Proteína quimioatratadora de monócitos (do Inglês, <i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>)
MG –	Massa Gorda
NK –	Linfócitos exterminadores naturais (do Inglês, <i>Natural Killer</i>)
NMDA –	N-metil-d-aspartato
NPY –	Neuropeptídeo Y
OA –	Osteoartrite
OR –	Razão de chances (do Inglês, <i>Odds Ratio</i>)
PARC –	Quimiocina pulmonar e regulada por ativação (do Inglês, <i>Pulmonary and Activation-regulated Chemokine</i>)
PCR –	Proteína C reativa
PCT –	Prega cutânea tricípital
PHQ-9 –	Questionário de saúde do paciente-9 (do Inglês, <i>Patient Health Questionnaire-9</i>)
POMC –	Pro-opiomelanocortina

PSQI –	Índice de qualidade de sono de Pittsburgh (do Inglês, <i>Pittsburg Sleep Quality Index</i>)
RNA –	Ácido ribonucleico (do Inglês, <i>Ribonucleic Acid</i>)
SBR –	Sociedade Brasileira de Reumatologia
SEMPR –	Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
SF-36 –	Questionário de qualidade de vida -36 (do Inglês, <i>Short Form (36) Health Survey</i>)
SNC –	Sistema nervoso central
TAB –	Tecido adiposo branco
TC6 –	Teste de caminhada de seis minutos
Th1 –	Linfócitos T <i>helper</i> , subtipo 1
TMR –	Taxa metabólica de repouso
TNF- α –	Fator de Necrose Tumoral – alfa (do Inglês, Tumor <i>Necrosis Factor-alfa</i>)
TP –	Pontos dolorosos (do Inglês, <i>Tender Points</i>)
TRH –	Hormônio liberador da tireotropina (do Inglês <i>Thyrotropin-Releasing Hormone</i>)
UFPR –	Universidade Federal do Paraná
VHA –	Administração da saúde dos veteranos (do Inglês, <i>Veterans Health Administration</i>)
WHI –	Estudo Iniciativa para a saúde das mulheres (do Inglês, <i>Women's Health Initiative</i>)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS	17
3 REVISÃO DA LITERATURA	18
3.1 FIBROMIALGIA	18
3.2 OBESIDADE E SOBREPESO	20
3.3 OBESIDADE E DOR	21
3.4 FIBROMIALGIA E OBESIDADE	23
3.5 FIBROMIALGIA, OBESIDADE E CITOCINAS	27
3.6 ADIPOCINAS	27
3.7 ADIPOCINAS E DOR	30
4 PACIENTES (PARTICIPANTES) E MÉTODOS	33
4.1 PACIENTES (PARTICIPANTES)	33
4.2 MÉTODOS	34
4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA	37
4.4 RECURSOS	37
5 RESULTADOS	38
5.1 ASPECTOS CLÍNICOS GERAIS	38
5.2 LEPTINA	41
5.3 ADIPONECTINA	43
5.4 MCP-1 E PCR	44
6 DISCUSSÃO	45
7 CONCLUSÕES	50
REFERÊNCIAS	51
APÊNDICE 1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, COMPOSIÇÃO CORPORAL E DOSAGENS SÉRICAS DOS GRUPOS DE PARTICIPANTES	62
APÊNDICE 2 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	69
ANEXO 1 CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DE FIBROMIALGIA DO COLÉGIO AMERICANO DE REUMATOLOGIA 1990	79
ANEXO 2 QUESTIONÁRIO DE IMPACTO DA FIBROMIALGIA (<i>FIBROMYALGIA IMPACT QUESTIONNAIRE</i>)	82

ANEXO 3	QUESTIONÁRIO DE SAÚDE DO PACIENTE-9 (<i>PATIENT HEALTH QUESTIONNAIRE-9</i>).....	85
ANEXO 4	ARTIGOS PUBLICADOS.....	87

1 INTRODUÇÃO:

A fibromialgia (FM) é uma síndrome clínica caracterizada por dor muscular difusa e hiperalgesia à palpação da musculatura (CLAUW, 2007), sem evidência de processo inflamatório articular ou muscular. Diversos outros sintomas estão presentes na fibromialgia, como fadiga, sono não reparador, alterações cognitivas representadas por problemas de memória e concentração (CLAUW, 2008) e diferentes queixas somáticas, como síndrome do intestino irritável, tonturas e alterações do humor (YUNUS, 2002).

A fibromialgia é uma síndrome comum, com prevalência mundial de 2 a 5% (WOLFE, ROSS, ANDERSON *et al.*, 1995; WHITE, SPEECHLEY, HARTH *et al.*, 1999). No Brasil, um estudo populacional indicou prevalência de 2,5%, com grande proporção de mulheres nesta população (12 mulheres: 1 homem) (SENNA, DE BARROS, SILVA *et al.*, 2004). O início da fibromialgia geralmente acontece entre os 30 e 50 anos de idade, mas alguns estudos indicam aumento da prevalência com o envelhecimento (WOLFE *et al.*, 1995).

Entre várias propostas para explicar a fisiopatologia da fibromialgia, a mais aceita é aquela na qual a síndrome acontece por sensibilização do sistema nervoso central (SNC) à dor (CLAUW, 2007). Este é um fenômeno complexo, que também ocorre em diversas síndromes dolorosas crônicas.

Embora a FM seja considerada uma doença não inflamatória, sempre houve interesse no estudo das citocinas na sua fisiopatologia, visto que estes mediadores estão relacionados com a sensibilização nociceptiva tanto em tecidos periféricos como no SNC (PAIVA, COSTA e SCHEINBERG, 2008).

Os adipócitos são capazes de produzir uma gama de substâncias que agem como mediadores inflamatórios (BERRY, JONES, CICUTTINI *et al.*), incluindo as citocinas do sistema imune. Outras substâncias semelhantes às citocinas são predominantemente produzidas no tecido adiposo e, por este motivo, foram designadas adipocitocinas ou adipocinas. Entre estas substâncias incluem-se a leptina, a adiponectina e a resistina (FANTUZZI, 2005). As adipocinas apresentam inúmeras ações, especialmente nos mecanismos de saciedade e de manutenção do peso corporal. Evidências também apontam que adipocinas poderiam também apresentar ações pró e anti-inflamatórias, assim como pró e anti-nociceptivas, modulando a percepção dolorosa (FANTUZZI, 2005).

A leptina tende a aumentar os níveis de proteína C reativa, e foi demonstrado que esta adipocina pode ter papel na manutenção da dor neuropática (LIM, WANG, ZHANG *et al.*, 2009) e na dor da osteoartrite (OA) de joelhos (CLOCKAERTS, BASTIAANSEN-JENNISKENS, RUNHAAR *et al.*). A resistina aumenta os níveis de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α (Fator de Necrose Tumoral – alfa), IL-6 (Interleucina-6) e IL-12 (Interleucina-12) em modelos experimentais (FANTUZZI, 2005). A adiponectina, especialmente na sua forma de baixo peso molecular, está relacionada com diminuição da atividade inflamatória, causando diminuição do TNF-alfa, da IL-6 e da IL-1 (Interleucina-1) e aumento da IL-10 (Interleucina-10), citocina de ação anti-inflamatória (NEUMANN, LERNER, GLAZER *et al.*).

O sobrepeso e a obesidade têm sido estudados na FM (KIM, LUEDTKE, VINCENT *et al.*, 2012; TIMMERMAN, CALFA e STUIFBERGEN, 2013), e de uma maneira geral a literatura aponta que a presença de sobrepeso e obesidade acarreta piora dos sintomas dos pacientes com FM. Vários são os mecanismos propostos para este fato, incluindo diminuição do engajamento em atividade física, disfunções cognitivas, alterações no sono, presença de depressão e de outras comorbidades psiquiátricas, disfunção tireoidiana, alteração no eixo do hormônio de crescimento e disfunção do eixo dos opioides endógenos (URSINI, NATY e GREMBIALE, 2011). Entretanto, ainda é incipiente a avaliação dos níveis séricos de adipocinas e seu papel na modulação dos sintomas em pacientes com FM, assim como não existem estudos que correlacionem os níveis de adipocinas pela massa de tecido adiposo real em pacientes com fibromialgia.

2 OBJETIVOS

Avaliar níveis séricos das adipocinas leptina e adiponectina, ajustadas pela massa gorda, em pacientes mulheres portadoras de FM, com e sem sobrepeso/obesidade classe I, e compará-los com controles com e sem sobrepeso/obesidade classe I.

Correlacionar os níveis de adipocinas com parâmetros clínicos em pacientes com FM.

Avaliar a correlação das adipocinas com os marcadores inflamatórios MCP-1 (*Monocyte Chemoattractant Protein-1*) e PCR (Proteína C Reativa).

Avaliar o impacto da presença de sobrepeso/obesidade classe I em parâmetros clínicos da FM.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 FIBROMIALGIA

A fibromialgia (FM) é uma síndrome clínica caracterizada por dor muscular difusa e hiperalgesia à palpação da musculatura (CLAUW, 2007), sem evidência de processo inflamatório articular ou muscular. Reconhecida há várias décadas, seu estudo foi facilitado pelos critérios de classificação sugeridos pelo *American College of Rheumatology* (ACR) em 1990 (WOLFE, SMYTHE, YUNUS *et al.*, 1990), que valorizaram a dor difusa e pontos dolorosos à palpação da musculatura. Acompanhando a dor difusa, diversos outros sintomas estão presentes na fibromialgia, como fadiga, sono não reparador, alterações cognitivas (representadas por problemas de memória e concentração) e diversas queixas somáticas, como síndrome do intestino irritável, tonturas e alterações no humor (YUNUS, 2002). A valorização destes sintomas levou à elaboração de novos critérios (WOLFE, CLAUW, FITZCHARLES *et al.*, 2010), com o diagnóstico sendo feito através de uma escala de dor difusa e de uma escala que quantifica os sintomas de fadiga, sono não reparador, problemas cognitivos e queixas somáticas.

A fibromialgia é uma síndrome comum, com prevalência mundial variando de 2 a 5% (WOLFE *et al.*, 1995; WHITE *et al.*, 1999). Quando se aplicam os critérios de classificação de 1990, a prevalência da FM é sempre maior em mulheres, numa proporção de 3 a 7 mulheres para cada homem acometido (WOLFE *et al.*, 1995). Os novos critérios de 2010, modificados em 2011 (WOLFE, CLAUW, FITZCHARLES *et al.*, 2011) tendem a valorizar a presença de FM em homens, e quando aplicados em estudos populacionais alteram a proporção para 1,7 mulheres para cada homem (VINCENT, LAHR, WOLFE *et al.*, 2013). No Brasil, o único estudo populacional indicou uma prevalência de 2,5%, com uma grande proporção de mulheres nesta população (12:1) (SENNA *et al.*, 2004). O início da fibromialgia geralmente acontece entre os 30 e 50 anos de idade, mas alguns estudos indicam um aumento da prevalência com maior idade (WOLFE *et al.*, 1995).

A mais aceita teoria na fisiopatologia da fibromialgia é de que a síndrome acontece por sensibilização do sistema nervoso central (SNC) à dor (CLAUW, 2007), levando a uma diminuição difusa do limiar doloroso, demonstrada especialmente na musculatura.

A sensibilização do SNC aos estímulos nociceptivos é um fenômeno complexo, que também ocorre em outras síndromes dolorosas crônicas, e que pode ser grosseiramente dividida em três eventos: uma amplificação dos impulsos nociceptivos periféricos aferentes ao SNC (STAUD, WEYL, RILEY *et al.*, 2014), uma modulação alterada da dor no encéfalo (CEKO, BUSHNELL e GRACEY, 2012) e uma diminuição da ação dos sistemas anti-nociceptivos descendentes (MEASE, ARNOLD, BENNETT *et al.*, 2007); (CEKO *et al.*, 2012).

O aparecimento do fenômeno de sensibilização central envolve um indivíduo geneticamente predisposto (ARNOLD, FAN, RUSSELL *et al.*, 2013), exposto a um estímulo externo ou interno, habitualmente nociceptivo, que inicia o processo de sensibilização. Este processo é mantido pela contratura muscular crônica, pelo descondicionamento físico, pelo sono não reparador e por alterações comportamentais (PAIVA, 2010).

O diagnóstico diferencial da FM é amplo e como toda síndrome dolorosa crônica, requer tratamento individualizado e multiprofissional (PAIVA e JONES, 2010). O tratamento não farmacológico é parte essencial do manejo dos pacientes com FM. A educação sobre a doença, ao enfatizar o aspecto não inflamatório da mesma, envolver o paciente no seu próprio tratamento e reforçar a importância da atividade física, é fundamental.

A atividade física é o principal tratamento da fibromialgia e faz parte de todas as recomendações vigentes do tratamento da síndrome (BOOMERSHINE e CROFFORD, 2009); (MACFARLANE, KRONISCH, DEAN *et al.*, 2016). A principal modalidade estudada é o exercício aeróbico, mas a combinação de várias modalidades também pode ser utilizada. Não está claro como a atividade física traz benefício para os pacientes com FM, mas o recondicionamento muscular e cardiovascular parecem ser os principais motivos (BUSCH, WEBBER, BRACHANIEC *et al.*, 2011). Outros tratamentos não farmacológicos que podem trazer benefício seriam a terapia cognitivo-comportamental e técnicas que mesclam relaxamento com meditação (MACFARLANE *et al.*, 2016).

O tratamento farmacológico da FM tem evoluído do uso de medicações sintomáticas e de ação inespecífica na síndrome para compostos que tentam ir ao encontro da fisiopatologia desta condição. Estes compostos têm sido denominados “drogas-âncora” e têm por característica agir em mais de um domínio do tratamento da FM. A pregabalina foi a primeira medicação aprovada pelo FDA (*Federal Drug*

Administration - EUA) para o tratamento da FM. Possui a ação de bloquear canais de cálcio em neurônios pré-sinápticos, reduzindo a transmissão de impulsos nociceptivos ascendentes. Outra “droga-âncora” é a duloxetina, um antidepressivo de ação dupla que inibe a recaptação de serotonina e noradrenalina, potencializando um dos sistemas descendentes antinociceptivos presentes no SNC (BOOMERSHINE e CROFFORD, 2009).

A pregabalina possui ação no sono não reparador e na dor e a duloxetina, na dor e na depressão. Nem todos os pacientes respondem a estas medicações, e em revisões sistemáticas, seus efeitos isolados são considerados pequenos (HAUSER, PETZKE e SOMMER, 2010). Pacientes muitas vezes permanecem com sintomas residuais, e então medicações sintomáticas são usadas. Estas incluem antidepressivos tricíclicos em doses baixas para a melhora do sono, analgésicos e outras classes de antidepressivos para sintomas de fadiga e ansiedade (PAIVA e JONES, 2010).

3.2 OBESIDADE E SOBREPESO

A obesidade é uma condição multicausal (MAEDA, KIGUCHI, KOBAYASHI *et al.*, 2009), definida como um desequilíbrio quantitativo crônico entre o acúmulo e o gasto de energia, levando a um acúmulo de gordura no organismo, especialmente no tecido adiposo (STAVROPOULOS-KALINOGLU, METSIOS, KOUTEDAKIS *et al.*, 2011). Dois fatores estão intimamente relacionados à sua alta prevalência e são responsáveis pelo desequilíbrio no balanço energético (BE) e o consequente aumento de peso ao longo do tempo: a elevada ingestão calórica (IC) e o estilo de vida sedentário. Quando a IC é maior do que o gasto energético total (GET), ocorre BE positivo, o que favorece o aumento da adiposidade (MAEDA *et al.*, 2009). O GET é composto pela taxa metabólica de repouso (TMR), pela termogênese alimentar, e pela atividade física.

A obesidade tem sido classificada pela Organização Mundial da Saúde em sobrepeso, com índice de massa corpórea (IMC) entre 25 e 29,9 kg/m², obesidade classe I (IMC entre 30 e 34,9 kg/m²), obesidade classe II (IMC entre 35 e 39,9 kg/m²) e classe III (IMC ≥ 40 kg/m²) (HITT, MCMILLEN, THORNTON-NEAVES *et al.*, 2007).

O IMC é uma medida incompleta do estado nutricional, pois não fornece informações sobre a quantidade e a distribuição da gordura corporal. Indivíduos eutróficos pelo IMC podem apresentar excesso de massa gorda. A composição corporal avaliada por métodos como a absorção de raio-x de dupla energia (DXA) permite uma melhor estimativa da quantidade de três componentes: massa óssea, massa magra e massa gorda em diferentes segmentos, como membros e tronco (LOBO, E.S., ANDRETTA *et al.*, 2014).

O tecido adiposo é um órgão secretor ativo, enviando e respondendo a sinais que modulam o apetite, o gasto energético, a sensibilidade à insulina, os sistemas endócrinos e reprodutivos, o metabolismo ósseo e as respostas inflamatórias e imunológicas (FANTUZZI, 2005).

O tecido adiposo pode ser dividido em dois tipos principais, tecido adiposo branco e tecido adiposo marrom. O tecido adiposo branco (TAB) representa a maior parte do tecido adiposo do organismo, e é composto de adipócitos (sua célula principal) e macrófagos, que permanecem no estroma fibrovascular. Em pacientes obesos, os macrófagos no TAB estão ativados tanto do ponto de vista funcional quanto morfológico, em comparação com controles eutróficos.

3.3 OBESIDADE E DOR

A concomitância da obesidade com dor crônica é frequente, e ambas acarretam um impacto negativo importante na qualidade de vida e na capacidade funcional do indivíduo (ARRANZ, RAFECAS e ALEGRE, 2014).

Hitt e colaboradores, em um estudo com 3637 participantes com obesidade classe I, classe II e classe III, demonstraram um gradiente no impacto do IMC no aparecimento de dor grave em qualquer sítio corporal (OR de 1,76, 1,88 e 2,23, respectivamente) (HITT *et al.*, 2007). Uma pesquisa qualitativa com um número ainda maior de participantes (mais de um milhão, por entrevista telefônica) confirmou estes achados e detectou uma maior chance de dor em qualquer sítio também em participantes somente com sobrepeso (STONE e BRODERICK, 2012). Um estudo de prontuários do sistema de saúde militar dos EUA (VHA, *Veterans Health Administration*) mostrou que a obesidade estava associada de maneira significativa com a presença de dor persistente (OR de 1,89) (HIGGINS, KERNS, BRANDT *et al.*, 2014).

Wright e colaboradores utilizaram dados de um grande registro de gêmeos (mais de 3000 pessoas) e demonstraram que gêmeos com obesidade eram mais propensos a apresentar dor lombar, cefaleia, fibromialgia, dor abdominal e dor generalizada do que os gêmeos de peso normal, mesmo com correções para idade, gênero e a presença de depressão (WRIGHT, SCHUR, NOONAN *et al.*, 2010).

A obesidade e o sobrepeso trazem maior gravidade em grande parte das doenças musculoesqueléticas. A obesidade é um fator de risco mecânico especialmente na osteoartrite (OA) de joelhos, pelo estresse mecânico sobre a cartilagem articular e mudança de seu metabolismo, pela reação do osso subcondral e também pela marcha alterada em pacientes obesos (THIJSSSEN, VAN CAAM e VAN DER KRAAN, 2015). O excesso de peso está relacionado com a presença, progressão e gravidade da OA (FELSON, 1995). A necessidade de próteses de quadril ou joelhos aumenta com a obesidade, especialmente com a obesidade mórbida (OKIFUJI e HARE, 2015). A perda de peso é uma das medidas de maior impacto no alívio da dor da OA de joelhos (RICHETTE, POITOU, GARNERO *et al.*, 2011).

A presença de obesidade ou sobrepeso leva a um aumento da prevalência de lombalgia crônica. Uma coorte estadunidense de 6.796 adultos revelou uma prevalência de 5,2% de lombalgia em pacientes com sobrepeso, 7,7% para obesidade classe I e 11,6% para obesidades classes II e III combinadas (SMUCK, KAO, BRAR *et al.*, 2014). Outra coorte, com 25.450 participantes, foi avaliada em um intervalo de onze anos e demonstrou-se que uma maior proporção de pessoas obesas desenvolveu dor lombar crônica, em comparação com não obesos (NILSEN, HOLTERMANN e MORK, 2011); (HEUCH, HAGEN e ZWART, 2013).

Em um estudo transversal de 407 pacientes com idade igual ou acima de 70 anos (*Einstein Aging Study*), a variável mais associada com a presença de dor crônica em qualquer sítio corporal foi a circunferência abdominal. Os pacientes com obesidade abdominal eram duas vezes mais propensos a apresentarem dor lombar, dor crônica em joelhos, quadris, membros inferiores e membros superiores. (RAY, LIPTON, ZIMMERMAN *et al.*, 2011).

Na enxaqueca parece haver uma relação entre a massa corporal e os sintomas, não explicada, obviamente, pela sobrecarga mecânica (BIGAL, LIPTON, HOLLAND *et al.*, 2007); (LIGONG, JINJIN, CHUNFU *et al.*, 2015). Mecanismos propostos para esta associação incluem aumento de IL-6 e do CGRP (peptídeo

relacionado com o gene da calcitonina), uma maior ativação do sistema simpático e disfunção nas vias da orexina.

Embora a relação entre dor e obesidade seja bem documentada epidemiologicamente, a avaliação do limiar doloroso através de estudos neurofisiológicos mais específicos em indivíduos demonstra uma relação mais tênue. Enquanto alguns estudos encontraram um menor limiar de dor (OKIFUJI, DONALDSON, BARCK *et al.*, 2010), outros autores não encontraram diferença entre obesos e não obesos e outros até verificaram um maior limiar de dor em obesos (PRICE, ASENJO, CHRISTOU *et al.*, 2013).

Estudos que avaliam o impacto da dor na obesidade ainda são em pequeno número. Há evidências de que a presença de dor dificulte a perda de peso e favoreça a obesidade, por desestimular a procura de alimentação saudável, reduzir a quantidade de atividade física aeróbica e por gerar repostas pessoais de catastrofização que interferem em programas de perda de peso (AMY JANKE e KOZAK, 2012; OKIFUJI e HARE, 2015).

3.4 FIBROMIALGIA E OBESIDADE

Obesidade e o sobrepeso são comuns na FM, com estudos demonstrando de 50 a 70% de prevalência de sobrepeso/obesidade nestes pacientes. (YUNUS, 2002; OKIFUJI, BRADSHAW e OLSON, 2009; SEGURA-JIMENEZ, APARICIO, ALVAREZ-GALLARDO *et al.*, 2015). Bennett e colaboradores, em um levantamento *on line* com 2596 pacientes com FM, demonstraram que 70% dos pacientes apresentavam IMC ≥ 25 kg/m² e 43% apresentavam IMC ≥ 30 kg/m² (BENNETT, JONES, TURK *et al.*, 2007).

Mork e colaboradores avaliaram uma coorte de 16.000 mulheres quanto ao grau de atividade física e IMC, com a avaliação do risco de desenvolvimento de FM. Das 380 pessoas que desenvolveram FM, o risco relativo foi maior naquelas com obesidade e inatividade física (RR de 2,19 – IC de 95% 1,39-3,46); este resultado foi observado mesmo nas mulheres obesas que se exercitavam mais do que uma hora por semana, com risco relativo do aparecimento de FM de 1,72 (IC95% 1.07-2,76), comparado com o risco de mulheres com peso normal e com o mesmo nível de atividade física (MORK, VASSELJEN e NILSEN, 2010).

No já referido *Einstein Aging Study* a presença de fibromialgia não foi avaliada, mas houve uma tendência de um maior número de locais de dor naqueles participantes com obesidade abdominal (RAY *et al.*, 2011). Em um estudo coreano, a composição corporal por DXA foi avaliada em 1530 participantes; um aumento da razão da massa gorda sobre a massa magra estava mais relacionada com dor generalizada do que com dor localizada, especialmente em mulheres (YOO, CHO, LIM *et al.*, 2014).

Há várias hipóteses para a contribuição pela obesidade na piora dos sintomas da fibromialgia, como um pior condicionamento físico destes pacientes (URSINI *et al.*, 2011); (VINCENT, CLAUW, OH *et al.*, 2014); alterações da qualidade do sono relacionadas à obesidade (DE ARAUJO, MOTA e CRISPIM, 2015); (OKIFUJI *et al.*, 2009); a associação da FM com a depressão, que por sua vez pode estar associada com distúrbios do peso (SENNA, AHMAD e FATHI, 2013) ; distúrbios no eixo do hormônio de crescimento (PAIVA, DEODHAR, JONES *et al.*, 2002) e uma maior chance de outras lesões musculoesqueléticas geradoras de dor (PAIVA, 2010).

Neumann e colaboradores descreveram 100 pacientes com FM, classificando-as conforme o IMC e correlacionando-o com parâmetros clínicos. O IMC estava negativamente correlacionado com a qualidade de vida medida pelo SF-36 e com o limiar doloroso e positivamente correlacionado com a questão de incapacidade física pelo FIQ (NEUMANN *et al.*, 2008).

Alguns estudos mostram resultados conflitantes no efeito do excesso de peso em pacientes com FM. Yunus e colaboradores compararam o HAQ (*Health Assessment Questionnaire*), que avalia capacidade funcional (score de 0 a 3, com 3 sendo a maior incapacidade) em 211 pacientes com FM com IMC acima e abaixo de 25 kg/m². Embora o HAQ dos pacientes com sobrepeso fosse pior do que os com peso normal (0,97 vs. 0,71), o nível de significância clínica foi duvidoso, com o mesmo resultado se repetindo na contagem de *tender points* (TP) (YUNUS, 2002). Em um estudo com 38 pacientes de FM, com metade dos pacientes com obesidade e 21% com sobrepeso, foram analisados vários parâmetros clínicos e não houve correlação do IMC com o número de TP, com o FIQ ou com níveis de depressão e ansiedade (OKIFUJI *et al.*, 2009). O mesmo grupo avaliou um número maior de pacientes, (215 mulheres com FM), encontrando um impacto da obesidade na FM, caracterizado por uma maior sensibilidade à dor nos TP, uma menor capacidade física geral e uma piora da qualidade do sono. Porém, os autores não encontraram

impacto da obesidade na depressão, na escala visual-analógica para dor e no FIQ (OKIFUJI *et al.*, 2010). Em um estudo realizado em Porto Rico, 144 pacientes com FM foram divididos em eutróficos e em sobrepeso/obesidade. Pacientes do segundo grupo mais comumente apresentavam problemas com a memória, ansiedade, dispneia, aumento da frequência urinária, e um maior número de TP (FRED-JIMENEZ, ARROYO-AVILA, MAYOR *et al.*, 2016), mas não foram aplicados questionários específicos para a FM, como o FIQ.

Um estudo transversal de 177 pacientes femininas com FM na Espanha (APARICIO, ORTEGA, CARBONELL-BAEZA *et al.*, 2013), com 70% das participantes com sobrepeso ou obesidade, mostrou que as pacientes com IMC ≥ 25 kg/m² apresentavam maiores níveis de dor e fadiga quando avaliadas pelo FIQ e pelo SF-36, porém não houve correlação entre o IMC e o limiar de dor ($r=-0,174$, $p=0,108$). Um estudo de Castel e colaboradores, visando comparar dois tratamentos para FM, procurou observar se o IMC influenciaria na resposta em vários parâmetros clínicos. A resposta aos tratamentos propostos foi independente do IMC dos pacientes, classificados como eutróficos, como sobrepeso ou com obesidade (CASTEL, CASTRO, FONTOVA *et al.*, 2015). Cordero e colaboradores avaliaram 183 pacientes consecutivos com FM, sendo oito homens e 175 mulheres, e encontraram uma correlação discreta do IMC com o número de TP, mas não com o FIQ (CORDERO, ALCOCER-GOMEZ, CANO-GARCIA *et al.*, 2014).

Gota e colaboradores avaliaram 224 pacientes com FM, divididos em três grupos: IMC normal, sobrepeso e obesidade. Foi demonstrado que pacientes com obesidade, embora apresentassem níveis de depressão um pouco mais altos, não apresentavam escores de FIQ maiores do que os controles com peso normal (GOTA, KAOUK e WILKE, 2015). Maior número de comorbidades, menor capacidade física, menor tempo de prática de exercícios e maior número de medicações utilizadas para FM foram vistos nos pacientes obesos com FM.

Alguns estudos apontam que a perda de peso poderia ser benéfica para pacientes com FM. Shapiro e colaboradores demonstraram que a perda de peso, através de um programa comportamental e de reeducação alimentar, levou à melhora das medidas de depressão, ansiedade, dor e qualidade de vida em pacientes com FM (SHAPIRO, ANDERSON e DANOFF-BURG, 2005). Em um estudo randomizado conduzido por Senna e colaboradores, no qual um grupo de pacientes com FM foi submetido a um programa de perda de peso por seis meses e

outro não, o grupo com a intervenção (com uma perda de cerca de três quilos em média), apresentou melhora no FIQ, menor contagem de pontos dolorosos, menor nível de depressão e menos problemas com o sono (SENNA, SALLAM, ASHOUR *et al.*, 2012). Em um relato de dez pacientes que foram submetidos a *bypass* com Y de Roux laparoscópico, houve redução da dor na escala visual analógica de 0 a 10 (mediana da escala visual analógica de 9 para 3) e na presença dos 18 TP (mediana de 18 para 3,5). Além disso, em oito pacientes houve uma redução expressiva no número e nas doses de medicações (SABER, BOROS, MANCL *et al.*, 2008). Em outro estudo, foi encontrado que 12% dos pacientes apresentavam critérios para fibromialgia antes da cirurgia bariátrica e que somente 1% mantiveram os critérios após o procedimento, com melhora de todos os oito domínios do SF-36 (*Short Form Questionnaire* 36) no pós-operatório tardio (HOOPER, STELLATO, HALLOWELL *et al.*, 2007).

Alguns estudos sugerem que a relação entre a obesidade e a FM seria inversa: pacientes com FM apresentariam obesidade por estarem buscando alívio da dor através de uma dieta hipercalórica. Estudos com animais comprovam que os neurônios pró-nociceptivos do núcleo magno da rafe cessam sua atividade durante a alimentação. Esta seria uma vantagem evolutiva, pois na natureza, o animal não seria interrompido por estímulos nociceptivos ao alimentar-se e poderia aproveitar ao máximo a obtenção do alimento (MASON, 2011). Desta maneira, ao procurarem alimentos altamente calóricos, os pacientes poderiam estar buscando alívio da dor e dos distúrbios do humor comuns na FM (SHELTON e MILLER, 2010).

Embora o impacto do excesso de peso corporal em sintomas de FM ainda não seja consenso, não se deve esquecer que o sobrepeso acarreta maior morbidade clínica em qualquer condição. Em um estudo de 109 pacientes com FM e sobrepeso (média de IMC $27,5 \pm 6,5$), 20% dos pacientes apresentavam critérios para o diagnóstico de síndrome metabólica segundo os critérios do ATP III (*Adult Treatment Panel III*) (LOEVINGER, MULLER, ALONSO *et al.*, 2007). Comparados com indivíduos pareados por peso sem FM, os pacientes apresentavam todos os critérios para a síndrome em maior proporção.

3.5 FIBROMIALGIA, OBESIDADE E CITOCINAS

Tanto a fibromialgia como a obesidade apresentam-se com um perfil de citocinas séricas anormais (PAIVA *et al.*, 2008; HERNANDEZ, BECERRIL, PEREZ *et al.*, 2010; RANZOLIN, DUARTE, BREDEMEIER *et al.*, 2016), e esta poderia ser outra conexão entre as duas condições. O papel das citocinas na fisiopatologia da FM não é totalmente elucidado, mas existe evidência de que as citocinas ditas “pró-inflamatórias” estão aumentadas, especialmente IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- α . Estas citocinas são também sensibilizadoras do processo nociceptivo em vários outros modelos de dor crônica (WANG, MOSER, SCHILTENWOLF *et al.*, 2008; OKIFUJI *et al.*, 2009; DI FRANCO, IANNUCELLI e VALESINI). Quimiocinas (citocinas relacionadas com a quimiotaxia) de característica mais inflamatória, como a MCP-1 e a eotaxina também foram descritas como elevadas em pacientes com FM, em contraste com quimiocinas “homeostáticas”, como PARC (*Pulmonary and Activation-regulated Chemokine*) e HCC-4 (*Human CC chemokine-4*) (RODRIGUEZ-PINTO, AGMON-LEVIN, HOWARD *et al.*, 2014).

O tecido adiposo é capaz de produzir uma gama de substâncias que agem como mediadores inflamatórios (BERRY *et al.*). Desta maneira, pacientes obesos muitas vezes são descritos como tendo um nível baixo, mas constante, de inflamação (YOO *et al.*, 2014). Macrófagos residentes no tecido adiposo branco, especialmente o visceral, produzem níveis consideráveis de TNF- α , além de 30% da IL-6 circulante, citocinas que são predominantemente pró-inflamatórias (FANTUZZI, 2005); (IANNONE e LAPADULA). A perda de peso pode reverter o *status* inflamatório da obesidade (RICHETTE *et al.*, 2011).

Como as duas condições (fibromialgia e obesidade) podem ter relação com citocinas, uma convergência de sinais inflamatórios poderia justificar a alteração de limiar da dor nestes pacientes. Uma categoria especial de citocinas, as adipocinas, tem sido estudada neste contexto.

3.6 ADIPOCINAS

Substâncias produzidas primariamente pelos adipócitos apresentam algumas características similares a citocinas, e por este motivo foram designadas adipocitocinas ou adipocinas. Mais de 50 compostos são considerados adipocinas,

incluindo citocinas clássicas do sistema imune. Duas adipocinas são alvo do presente estudo, a leptina e a adiponectina.

A leptina é uma proteína de 16 kDa, composta de 167 aminoácidos, codificada pelo gene *ob*. A principal fonte de leptina são os adipócitos do tecido adiposo branco, especialmente subcutâneo, e níveis séricos correlacionam-se com a massa de tecido adiposo (KELESIDIS, KELESIDIS, CHOU *et al.*, 2010). Os níveis séricos de leptina refletem primariamente a quantidade de energia estocada na gordura corporal e também mudanças agudas na ingestão calórica (FAROOQI e O'RAHILLY, 2014). O principal papel fisiológico da leptina consiste na regulação da homeostasia energética através da sua ação no SNC. A leptina é transportada para o cérebro, onde se liga a seus receptores no hipotálamo, especialmente no núcleo arqueado, mas também nos núcleos ventromediais, dorsomediais e laterais, além de receptores no tronco cerebral.

Os receptores para leptina existem em seis isoformas, das quais somente a isoforma ObRb possui um longo domínio intracitoplasmático, essencial para as ações desta adipocina; os outros receptores curtos têm um papel fisiológico no transporte da leptina na circulação e através da barreira hematoencefálica (BOGUSZEWSKI, PAZ-FILHO e VELLOSO, 2010). A sinalização intracelular destes receptores é realizada pelo sistema JAK-STAT (Janus Kinase-*Signal Transducer and Activator of Transcription*).

A leptina ativa circuitos neuronais complexos, tanto anorexigênicos como orexigênicos, controlando desta maneira a ingestão alimentar. Embora descrita inicialmente em situações de obesidade de causa genética, onde a deficiência de leptina leva à hiperfagia e sua reposição corrige este fenótipo, são os baixos níveis de leptina, que acontecem em uma situação de privação aguda de energia, que medeiam as principais funções neuroendócrinas desta adipocina.

A leptina estimula neurônios anorexigênicos que expressam POMC (pro-opiomelanocortina) e CART (*Cocaine- and amphetamine-regulated transcript*) e inibe neurônios orexígenos que expressam NPY (neuropeptídeo Y) e AgRP (*Agouti-Related Peptide*). Estes alvos primários se comunicam com neurônios de segunda ordem em outros núcleos do hipotálamo (especialmente paraventriculares, dorsomediais, ventromediais e laterais), onde informações periféricas sobre a quantidade de energia estocada é integrada com aportes comportamentais, hormonais e nutricionais provenientes da periferia e do próprio SNC. Várias

substâncias produzidas nestas regiões, como o CRH (*Corticotropin-Releasing Hormone*), TRH (*Thyrotropin-Releasing Hormone*), MCH (*Melanin-concentrating hormone*), BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*), ocitocina e as orexinas, são fisiologicamente envolvidas na homeostase de energia (BOGUSZEWSKI *et al.*, 2010). Estas respostas incluem uma redução na síntese de hormônios sexuais, uma diminuição nos níveis dos hormônios da tireoide para reduzir o metabolismo basal e um aumento no hormônio de crescimento para mobilizar estoques de energia. Receptores para leptina estão presentes em vários órgãos periféricos além do cérebro e tecido adiposo, como coração, fígado, pulmão, ovários, hipófise, pâncreas, músculos, testículos e órgãos hematopoiéticos (ROUBOS, DAHMEN, KOZICZ *et al.*, 2012). Estas localizações periféricas evidenciam a multiplicidade das funções da leptina no organismo, além do seu papel na homeostase de energia.

Várias outras funções da leptina no sistema imune e na resposta inflamatória foram descritas. De maneira geral, a leptina é considerada uma adipocina pró-inflamatória, aumentando o número e a sobrevivência de linfócitos T e direcionando-os para um perfil Th1 (FAROOQI, MATARESE, LORD *et al.*, 2002). Além disso, esta adipocina é produzida por células inflamatórias, e os níveis de RNA mensageiro da leptina e seus níveis séricos estão aumentados em resposta a vários estímulos inflamatórios, como a IL-1, a IL-6 e lipopolissacárides (GOMEZ, LAGO, GOMEZ-REINO *et al.*, 2009). A leptina fecha uma alça inflamatória ao também induzir monócitos a liberar mais IL-6, além do TNF- α . Outras ações pró-inflamatórias da leptina incluem uma ação em neutrófilos, aumentando a sua quimiotaxia e liberação de espécies reativas de oxigênio (GUZIK, MANGALAT e KORBUT, 2006), aumento de maturação de timócitos, diminuição da apoptose de linfócitos B e aumento de maturação das células dendríticas (STAVROPOULOS-KALINOGLU *et al.*, 2011).

A adiponectina é a adipocina que apresenta os maiores níveis séricos em humanos (microgramas/ml versus nanogramas/ml para a leptina), circulando no sangue na forma de oligômeros (trímeros e hexâmeros). Seu papel mais conhecido é na regulação da sensibilidade à insulina, através de seus receptores AdipoR1, localizado predominantemente na musculatura esquelética e AdipoR2, no fígado. A adiponectina também regula o balanço energético no sistema nervoso central, com seus receptores presentes difusamente pelo cérebro, afetando o apetite, o metabolismo e a função autonômica (BJERSING, ERLANDSSON, BOKAREWA *et*

et al., 2013). Os níveis desta adipocina estão inversamente relacionados à adiposidade e a resistência à insulina, com aumento dos mesmos quando existe perda de peso induzida por dieta ou cirurgia bariátrica. Desta maneira, o efeito fisiológico da adiponectina é aumentar o gasto energético e proteger contra a resistência insulínica e a aterosclerose (BOGUSZEWSKI *et al.*, 2010). As características desta adipocina apontam que a adiponectina tende a agir como uma molécula imunoreguladora, induzindo a produção de citocinas anti-inflamatórias como o IL-1ra e a IL-10 (GOMEZ *et al.*, 2009) e inibindo a secreção de TNF- α e IFN- γ , a ativação dos receptores *Toll-like* e a ação das células NK (GUZIK *et al.*, 2006). A ação da adiponectina no sistema imune pode variar conforme as suas diferentes formas de circulação, com a adiponectina de alto peso molecular sendo mais pró-inflamatória e a forma de baixo peso molecular, anti-inflamatória. Outras adipocinas, como a resistina, a visfatina, a vaspina e a omentina têm sido descritas como pró-inflamatórias, mas ainda são poucos os estudos em condições inflamatórias e dolorosas (STAVROPOULOS-KALINOGLU *et al.*, 2011).

3.7 ADIPOCINAS E DOR

Além de sua ação na manutenção do peso corporal e nos mecanismos de saciedade, evidências recentes apontam que as adipocinas também apresentam ação na percepção dolorosa (FANTUZZI, 2005). Em um estudo utilizando dados do WHI (*Women's Health Initiative*), Younger e colaboradores analisaram de maneira transversal 5.676 mulheres que haviam preenchido uma escala visual-analógica de dor. Houve correlação de 0,64 dos níveis de leptina com a dor por esta escala (YOUNGER, KAPPAHN, BRENNAN *et al.*, 2016).

Os dois modelos nos quais a relação de adipocinas com a dor tem sido mais estudada são a dor neuropática e a dor da OA.

A leptina possui um papel na manutenção da dor neuropática, como pode ser observado em estudos experimentais com ligadura do nervo ciático em ratos (LIM *et al.*, 2009); (MAEDA *et al.*, 2009); (TIAN, WANG, MA *et al.*, 2011). Os níveis de leptina e do receptor ObRb estavam aumentados no corno posterior da medula espinhal ipsilateral após o dano ao nervo. O estudo demonstrou que a leptina aumentava a expressão do receptor n-metil-d-aspartato (NMDA) e da IL-1 β na medula espinhal, através da via JAK/STAT e de ativação macrofágica. A

administração intratecal de um antagonista da leptina preveniu e até reverteu o comportamento de dor neuropática nestes ratos. Os ratos ob/ob, não produtores de leptina, apresentaram respostas celulares e comportamentais reduzidas ao estímulo doloroso, semelhantes aos ratos que receberam antagonistas da leptina. Em outro estudo experimental por Kutlu e colaboradores, foi demonstrado que a injeção intraperitoneal de leptina em camundongos diminuiu o limiar doloroso térmico (KUTLU, CANPOLAT, SANDAL *et al.*, 2003).

Na osteoartrite de joelhos, aventa-se que a presença de adipocinas na gordura infra-patelar (Gordura de Hoffa) (CLOCKAERTS *et al.*) e no líquido sinovial (LUBBEKE, FINCKH, PUSKAS *et al.*, 2013), poderia colaborar com a degradação da cartilagem e com a gênese da dor relacionada à OA.

Um estudo de Dumond e colaboradores verificou o nível de leptina no líquido sinovial e na cartilagem de pacientes no momento de artroscopia ou da realização de prótese total de joelhos. Havia correlação da leptina do líquido sinovial com o IMC e um nível elevado da expressão desta adipocina foi observado na cartilagem danificada por OA, em comparação com a cartilagem ainda preservada. O padrão e o nível de expressão da leptina foram correlacionados positivamente com o grau de destruição articular e com a formação de osteófitos (DUMOND, PRESLE, TERLAIN *et al.*, 2003). Resistina e adiponectina estão presentes em menor quantidade no líquido sinovial de articulações com OA, enquanto a leptina está presente em concentrações maiores (GANDHI, TAKAHASHI, SMITH *et al.*). Existe correlação positiva entre a gravidade da osteoartrite e os níveis de leptina no soro (STAIKOS, VERVERIDIS, DROSOS *et al.*, 2012) e no líquido sinovial (IBRAHIM, HAMDY e AMER, 2008); (VUOLTEENAHONEN, KOSKINEN, MOILANEN *et al.*, 2012; KARVONEN-GUTIERREZ, HARLOW, JACOBSON *et al.*, 2014).

Outro estudo em pacientes com OA de quadris e joelhos demonstrou um aumento de adipocinas no líquido sinovial. No quadril, o nível de dor estava associado com maiores níveis de IL-6, visfatina e leptina. Na OA de joelhos, a dor estava associada com altos níveis de leptina e baixos níveis de adiponectina no líquido (BAS, FINCKH, PUSKAS *et al.*, 2014).

Em um estudo com análise de vias de efeito em uma coorte de 653 pacientes acima de 70 anos, na qual a influência do IMC e dos níveis de leptina na incidência de OA foi avaliada, a análise demonstrou que os níveis de leptina medeiam quase

metade do efeito do IMC na gênese da OA de joelho, relativizando a colaboração “mecânica” do sobrepeso (FOWLER-BROWN, KIM, SHI *et al.*, 2015) .

4 PACIENTES (PARTICIPANTES) E MÉTODOS

4.1 PACIENTES (PARTICIPANTES)

Pacientes do sexo feminino com diagnóstico clínico de FM foram recrutadas no ambulatório de fibromialgia do Hospital de Clínicas da UFPR, com uma fase de pré-seleção para aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. O recrutamento foi feito de março de 2012 a novembro de 2012.

O critério de inclusão foi a presença de fibromialgia pelos critérios de classificação de 1990 do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) (WOLFE *et al.*, 1990) e idade entre 18 a 60 anos. Foram incluídas pacientes com FM que apresentassem depressão ou ansiedade, desde que o tratamento estivesse estável por três meses.

Os critérios de 1990 (ANEXO 1) consistem na presença de dor generalizada (relatada como sendo acima e abaixo da cintura, dos dois lados do corpo, associada à dor em esqueleto axial) mais dor à palpação de 11 de 18 pontos dolorosos (*tender points*) pré-determinados. Os sintomas devem estar presentes por mais de três meses. Os pontos são em pares, localizados na inserção da musculatura cervical no osso occipital, no terço médio dos músculos trapézios, na inserção dos esternocleidomastoides no esterno, na musculatura a um centímetro medial do fim da espinha da escápula nos espaços costo-esternais, nos face lateral dos cotovelos a um centímetro abaixo da prega cutânea, no quadrante súpero-externo das nádegas, nos dois trocânteres maiores dos fêmures e na gordura medial dos joelhos. Estes pontos são palpados com o polegar, com uma força de 4 kg (até empalidecer metade do leito ungueal) e pergunta-se ao paciente “aqui dói?” e anota-se resposta positiva e negativa.

Foram excluídas do estudo pacientes que modificaram qualquer medicação nas últimas quatro semanas ou que estivessem em uso de corticosteroides ou agentes anti-citocinas, que fossem portadoras de diabetes, que apresentassem endocrinopatias não compensadas (como hipotireoidismo), que apresentassem doenças infecciosas nas últimas quatro semanas, que houvessem perdido peso nos últimos três meses, possuísssem história atual ou pregressa de doença neurológica desmielinizante, neuropatias periféricas, doenças articulares inflamatórias, doenças autoimunes sistêmicas, doenças cardiovasculares graves, malignidade no último ano, doenças psiquiátricas graves (abuso de substâncias, esquizofrenia, psicoses)

ou que estivessem gestantes ou lactando. Pacientes que receberam terapias de infiltração de pontos-gatilho ou para reumatismos de partes moles nos últimos três meses também foram excluídas. Anti-inflamatórios não hormonais foram suspensos 48 horas antes da coleta de amostras e todas as outras medicações deveriam estar estáveis por, no mínimo, 30 dias. Foram excluídas pacientes com obesidade classe II ($\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$) e classe III ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$) e que apresentavam peso abaixo do normal ($\text{IMC} \leq 18,5 \text{ kg/m}^2$). O grupo controle foi composto de funcionárias do Hospital de Clínicas da UFPR, pareadas por idade e IMC, sem o diagnóstico de FM após avaliação do pesquisador, e submetidas aos mesmos critérios de exclusão utilizados para os pacientes com FM.

Foram avaliadas 100 mulheres, divididas inicialmente em dois grupos: pacientes com fibromialgia (FM-TOTAL) e controles (C-TOTAL). Posteriormente, quatro grupos foram analisados: Pacientes com fibromialgia e sobrepeso e obesidade I (FM-S), com $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ e abaixo de 35 kg/m^2 ; pacientes com fibromialgia e eutróficas (FM-EU) com IMC entre 18,5 e $24,9 \text{ kg/m}^2$; controles com sobrepeso e obesidade I (C-S) e controles eutróficas (C-EU). Os valores clínicos e laboratoriais foram comparados entre os grupos com e sem fibromialgia e com e sem sobrepeso.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-UFPR sob o número 00979612.9.0000.0096.

4.2 MÉTODOS

O estudo teve um desenho transversal, com as pacientes e controles sendo submetidas à avaliação clínica, laboratorial, densitométrica e de capacidade funcional de membros superiores e inferiores em um mesmo dia. Todas as participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE 2). Após jejum de 12 horas, foi feita a coleta de sangue para as dosagens laboratoriais. Toda a análise das adipocinas foi realizada no laboratório de imunopatologia do Hospital de Clínicas-UFPR. As amostras foram colocadas em gelo e imediatamente centrifugadas a 4°C . As amostras foram divididas em três alíquotas de plasma e três alíquotas de soro e estocadas a -80°C . Foram realizadas as dosagens séricas de leptina, adiponectina e MCP-1 com *kits* de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) Quantikine RDSY-DLP00 e RDSY-DRP300 (R &

D Systems, Minneapolis, MN, EUA). De acordo com os *kits*, os valores médios para leptina são de 4.760 pg/ml para homens, e para mulheres, 20.676 pg/ml. Para a adiponectina, os valores médios na população seriam de 6.641 ± 3.665 ng/ml. As dosagens também foram ajustadas segundo a massa gorda avaliada pela DXA (absorção de raios-X de dupla energia) (PAZ-FILHO, VOLACO, SUPLICY *et al.*, 2009). Foi também realizada a dosagem de proteína C reativa (PCR), no equipamento de nefelometria Siemens BNII (Munique, Alemanha), com valor de referência de 0,1 mg/dl para detecção.

Após uma pequena refeição, as participantes foram submetidas a exame físico realizado pelo médico pesquisador e foi avaliação pela nutricionista. O pesquisador realizou contagem de pontos dolorosos (*tender points*, TP) em todas as participantes e medida de limiar doloroso com algômetro de Fischer no músculo trapézio direito. Cada ponto foi submetido à palpação manual com uma força de 4 kg/cm² e a resposta anotada como positiva (com dor) ou negativa (sem dor). No ponto doloroso do trapézio direito, o limiar de dor foi medido com um algômetro de Fischer modelo FDK 20 (Wagner Instruments, Greenwich, CT, EUA). A ponta do algômetro foi encostada na pele da participante e pressionada com uma força de aproximadamente um quilo por segundo, até que a participante indicasse o aparecimento de dor. A pressão em kg/cm² foi então registrada, e esse valor definido como o limiar de dor (FISCHER, 1997).

As participantes preenchiem então dois questionários: o *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ), instrumento para a medida do impacto da fibromialgia na qualidade de vida (MARQUES, 2006) e o PHQ-9 (*Patient Health Questionnaire*), questionário de triagem para depressão e ansiedade (DE LIMA OSORIO, VILELA MENDES, CRIPPA *et al.*, 2009) (ANEXOS 2 e 3).

O FIQ consiste em dez perguntas, com escore máximo de cem pontos, sendo que quanto mais alto o escore, maior o impacto da fibromialgia na qualidade de vida. Embora exista uma versão revisada do questionário (FIQR) (PAIVA, HEYMANN, REZENDE *et al.*, 2013) esta ainda não estava disponível na época em que o estudo foi realizado.

O escore do FIQ é realizado da seguinte maneira: a média da primeira pergunta (com 11 subitens) é ponderada multiplicando-se por 3,33; as notas da segunda e da terceira perguntas são ponderadas multiplicando os valores assinalados pelos participantes por 1,43. Esses valores são somados às notas sem

ponderação das perguntas 4 a 10. A pontuação do FIQ varia de 0 a 100, sendo que 100 representa o máximo de impacto.

O *Patient Health Questionnaire* (PHQ-9) é composto de nove perguntas e se cinco ou mais questões são marcados como ocorrendo “mais da metade dos dias” um diagnóstico de depressão maior pode ser feito. O PHQ-9 também recebe uma pontuação global, com variação de zero a 27, e resultados acima de nove indicam distúrbio do humor.

Em seguida, as participantes foram submetidas à avaliação antropométrica completa para o cálculo do IMC, que compreende a relação entre o peso em quilogramas e o quadrado da estatura em metros: $IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura(m)}^2$. Também foi medida a circunferência abdominal (CA).

Para obtenção do peso, foi utilizada uma balança portátil da marca Canada MF3200, com capacidade de 150 kg e precisão de 100g, com o mínimo de roupa possível. Para aferição da estatura, foi utilizado o estadiômetro da marca Tonelli e Gomes, posicionando a paciente descalça, de costas contra a parede com o equipamento, com a cabeça livre de adereços, em pé, ereta, com braços estendidos ao longo do corpo, cabeça erguida, olhando para um ponto fixo na altura dos olhos. A CA foi aferida com fita métrica inelástica circundando a paciente ao nível da cicatriz umbilical, e realizada a leitura no momento da expiração.

Todas as pacientes foram submetidas à análise de composição corporal (gordura corporal total e compartimental, massa magra e conteúdo mineral ósseo) por DXA, com o aparelho *Lunar Prodigy Advance* (GE Healthcare, Pittsburgh, PA, EUA, coeficiente de variação de 1%) do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HC-UFPR (SEMPR) (LOBO *et al.*, 2014). A massa gorda foi medida em gramas pelo aparelho e convertida em quilogramas e porcentagem de massa gorda em relação à massa corporal total. O valor de referência de massa gorda para mulheres entre 34 e 55 anos é de 32%. Os níveis de leptina e adiponectina foram ajustados pela massa gorda (nível de adipocina/massa gorda).

Esse projeto fez parte da linha de pesquisa das Unidades de Neuroendocrinologia e de Obesidade e Síndrome Metabólica do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (SEMPR) que estudam a neuroregulação e o papel das adipocinas sobre o peso corporal (RODRIGUES, MAROSTEGAN, MANCINI *et al.*, 2008; PAZ-FILHO *et al.*, 2009). Ele foi feito em parceria com o programa de Pós-Graduação em

Segurança Alimentar e Nutricional do Departamento de Nutrição da Universidade Federal do Paraná (UFPR), que tem estudado a ingestão alimentar e a composição corporal de pacientes com FM (LOBO *et al.*, 2014; BATISTA, ANDRETTA, MIRANDA *et al.*, 2015); (COSTA DE MIRANDA, PAIVA, SUTER CORREIA CADENA *et al.*, 2016).

4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O número necessário de participantes foi inferido por resultados de estudos de análise de adipocinas em condições dolorosas com ou sem inflamação, como artrite reumatoide (POPA, NETEA, DE GRAAF *et al.*, 2009), cefaleia (PETERLIN, ALEXANDER, TABBY *et al.*, 2008) e adipose dolorosa (HERBST, COVIELLO, CHANG *et al.*, 2009). Com estes dados, foi utilizado o site <http://clincalc.com> para cálculo de tamanho de amostras com erro alfa de 0,05 e poder de amostra de 80 % (KANE, 2014). Chegou-se à conclusão de que seriam necessários 25 pacientes em cada grupo para detecção de uma diferença de 20% nos níveis de adipocinas.

Os dados foram dispostos em uma planilha EXCEL (*Microsoft*, EUA) para a análise inicial, e depois a análise estatística foi feita com o programa JMP 7.0 (SAS, EUA). Foi comparado o grupo de pacientes com o grupo controle e os quatro subgrupos entre si (FM-S, FM-EU, C-S e C-EU). Para comparação de variáveis contínuas foi utilizado o *t-student* para dados de distribuição normal e Wilcoxon-Mann para dados de distribuição não normal. Para as correlações, foi utilizado o teste de Pearson para dados normais e para dados não normais, o teste de Spearman. Para testes de proporção, foi usado o *chi-quadrado*. O valor de $p \leq 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Embora os dados não normais tenham sido usados na forma de mediana no cálculo estatístico, apresentamos os dados também em forma de média e desvio-padrão (DP) para maior clareza (LYDERSEN, 2015).

4.4 RECURSOS

Este estudo foi realizado com recursos do Fundo de Auxílio à Pesquisa e ao Ensino da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), da Associação SEMPR amigos e com recursos próprios do pesquisador.

5 RESULTADOS

5.1 ASPECTOS CLÍNICOS GERAIS

Os pacientes com FM e controles apresentaram idade média similar, de 47 anos, assim como a medida da circunferência abdominal (CA) e a quantidade de massa gorda pela DXA. As médias dos índices de massa corpórea (IMC) nos dois grupos demonstraram leve sobrepeso. No grupo com FM, a média do limiar de dor foi abaixo de 4 kg/cm², como esperado. O FIQ médio dos pacientes com FM foi de 70,62, o que demonstrou grande impacto pela doença. A TABELA 1 mostra a comparação de pacientes com FM e controles.

TABELA 1 – DADOS CLÍNICOS DO GRUPO TOTAL DE PACIENTES COM FM (FM-TOTAL) VERSUS CONTROLES (CONTROLES-TOTAL). DADOS APRESENTADOS COMO MÉDIAS ± DESVIO PADRÃO E MEDIANAS (EM NEGRITO).

	FM	Controles	P
	N=50	N=50	
IDADE (Anos)	47,92 (±8,22)	47,14 (±9,93)	NS
CA (cm)	92,80 (± 9,48)	90,52 (±8,83)	NS
IMC (kg/m ²)	26,40 (±3,85)	25,56 (±3,61)	NS
MG (kg)	25,30 (±7,63)	25,69 (±7,31)	NS
TP (n)	16,1 (±1,97) 17	4,72(±4,04) 4	<0,0001
Limiar (kg/cm ²)	2,90 (±0,75) 2,86	5,46± (1,93) 5	<0,0001
FIQ (UA)	70,62 (±17,73) 76,34	10,64 (±12,32) 6,21	<0,0001
PHQ (UA)	16,28 (± 5,69) 16	3,76 (±4,31) 3	<0,0001

FM: fibromialgia; CA: circunferência abdominal; IMC: índice de massa corporal; MG: massa gorda; TP; *tender points*; FIQ: *fibromyalgia impact questionnaire*; UA: unidades arbitrárias; PHQ: *patient health questionnaire*; NS: não estatisticamente significativo.

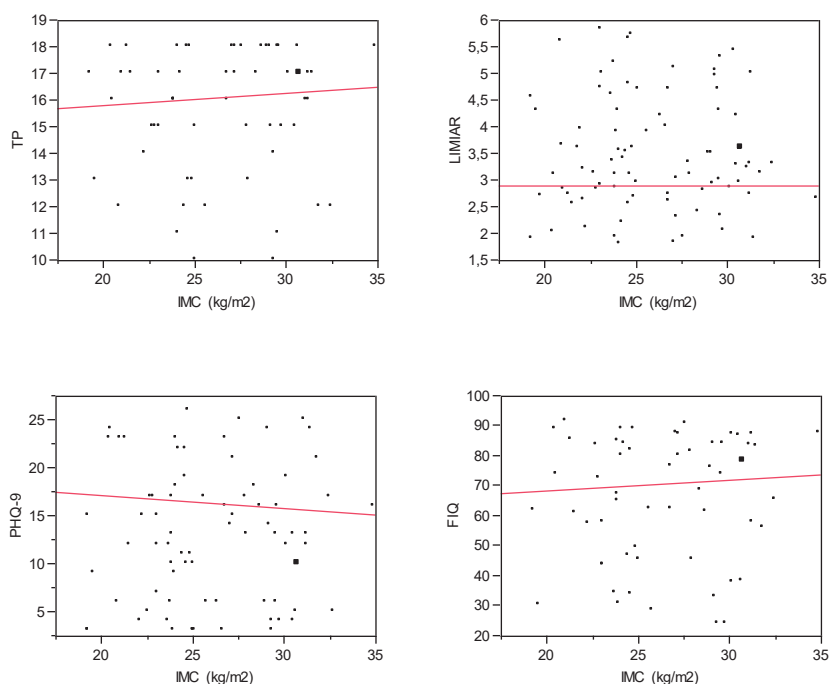
Não houve correlação, no grupo total de pacientes com fibromialgia, do índice de massa corpórea (IMC) com medidas relacionadas com o impacto da FM, como o número de TP, o limiar da dor, o FIQ e o PHQ-9. Este fato foi observado tanto no grupo FM-S como no FM-EU (TABELA 2 e FIGURA 1).

TABELA 2: CORRELAÇÕES DOS DADOS CLÍNICOS DA FM COM O IMC (ρ DE SPEARMAN) NOS PACIENTES COM FM.

	Tender Points	Limiar doloroso	PHQ-9	FIQ
IMC	0,09 (NS)	0,11 (NS)	-0,06 (NS)	0,04 (NS)

IMC: índice de massa corporal; FIQ: *fibromyalgia impact questionnaire*; PHQ: *patient health questionnaire*; não estatisticamente significativo.

FIGURA 1: CORRELAÇÕES DOS DADOS CLÍNICOS DA FM COM O IMC (ρ DE SPEARMAN) NOS PACIENTES COM FM.



IMC: índice de massa corporal; TP: *tender points*; FIQ: *fibromyalgia impact questionnaire*; PHQ: *patient health questionnaire*.

Na comparação dos pacientes com fibromialgia com ou sem sobrepeso (FM-S *versus* FM-EU), não houve diferença entre os dois grupos nos parâmetros da fibromialgia, como o número de TP, o limiar da dor, os escores do FIQ e do PHQ-9 (TABELA 3).

TABELA 3 – DADOS CLÍNICOS DO GRUPO DE PACIENTES COM FM E SOBREPESO (FM-S) *VERSUS* PACIENTES COM FIBROMIALGIA EUTRÓFICAS (FM-EU). DADOS APRESENTADOS COMO MÉDIAS \pm DESVIO PADRÃO E MEDIANAS (EM NEGRITO).

	FM-S	FM-EU	
	N=27	N=23	P
IDADE (anos)	50,25 ($\pm 6,76$)	45,17 (± 9)	< 0,05
CA (cm)	99,50 ($\pm 5,43$)	84,93 ($\pm 6,37$)	<0,0001
IMC (kg/m ²)	29,44 ($\pm 2,1$)	22,82 ($\pm 1,76$)	<0,0001
MG (kg)	30,90 ($\pm 4,97$)	18,73($\pm 4,14$)	<0,0001
TP (n)	16,4 ($\pm 1,9$) 17	15,73(± 2) 16	NS
Limiar (kg/cm ²)	2,85 ($\pm 0,55$) 2,93	2,95($\pm 0,94$) 2,83	NS
FIQ (UA)	71,94 ($\pm 17,9$) 78,22	69,09 ($\pm 17,8$) 72,33	NS
PHQ (UA)	16,07 ($\pm 5,74$) 16	16,52 ($\pm 5,75$) 17	NS

FM: fibromialgia; CA: circunferência abdominal; IMC: índice de massa corporal; MG: massa gorda; TP; *tender points*; FIQ: *fibromyalgia impact questionnaire*; UA: unidades arbitrárias; PHQ: *patient health questionnaire*; NS: não estatisticamente significativo.

Comparando-se os grupos com sobrepeso (FM-S e C-S), com IMC ao redor de 29 kg/m², (TABELA 4), observou-se que nenhum participante do grupo C-S atingiu níveis do PHQ-9 compatíveis com alterações do humor ($3,08 \pm 3,51$).

TABELA 4 – DADOS CLÍNICOS DO GRUPO DE PACIENTES COM FM E SOBREPESO (FM-S) *VERSUS* CONTROLES COM SOBREPESO (C-S). DADOS APRESENTADOS COMO MÉDIAS \pm DESVIO PADRÃO E MEDIANAS (EM NEGRITO).

	FM-S	C-S	
	N=27	N=25	p
IDADE (Anos)	50,25 ($\pm 6,76$)	49,92 ($\pm 8,64$)	NS
CA (cm)	99,50 ($\pm 5,43$)	96,43 ($\pm 6,63$)	NS
IMC (kg/m ²)	29,44 ($\pm 2,1$)	28,49 ($\pm 2,44$)	NS
MG (kg)	30,90 ($\pm 4,97$)	31,41($\pm 4,74$)	NS
TP (n)	16,4 ($\pm 1,9$) 17	5,16($\pm 4,16$) 5	< 0,0001
Limiar (kg/cm ²)	2,85 ($\pm 0,55$) 2,93	6,12 ($\pm 1,95$) 5,3	< 0,0001
FIQ (UA)	71,94 ($\pm 17,9$) 78,22	9,9 ($\pm 12,46$) 3,43	< 0,0001
PHQ (UA)	16,07 ($\pm 5,74$) 16	3,08 ($\pm 3,51$) 3	< 0,0001

FM: fibromialgia; CA: circunferência abdominal; IMC: índice de massa corporal; MG: massa gorda; TP; *tender points*; FIQ: *fibromyalgia impact questionnaire*; UA: unidades arbitrárias; PHQ: *patient health questionnaire*; NS: não estatisticamente significativo.

Quando comparados os grupos-controle (C-S e C-EU) quanto à pesquisa de limiar doloroso, os controles com sobrepeso apresentavam maior limiar (isto é, menos dor) do que os controles eutróficos ($6,12 \pm 1,94$ versus $4,8 \pm 1,72$; $p = 0,014$).

5.2 LEPTINA

Como a principal fonte de leptina sérica é o tecido adiposo, antes da análise dos resultados do estudo avaliou-se a correlação dos níveis desta adipocina com o IMC dos participantes. Esta correlação mostrou-se positiva e com significância estatística (todos os 100 participantes, correlação leptina x IMC de 0,47, $p < 0,0001$; grupo FM, 0,36, $p = 0,009$; grupo controle, 0,70, $p < 0,0001$). Estes resultados foram compatíveis com a literatura (LIUZZI, SAVIA, TAGLIAFERRI *et al.*, 1999).

Comparando-se as pacientes com FM com os controles (TABELA 5), observaram-se níveis mais baixos de leptina e leptina ajustada pela MG nas pacientes (leptina: $12.812,2 \pm 8619,3$ vs. $18.316,3 \pm 10190,2$; $p = 0,004$); (leptina ajustada: $531,63 \pm 365,13$ vs. $684,05 \pm 300,27$; $p = 0,081$).

TABELA 5 – DADOS LABORATORIAIS DO GRUPO TOTAL DE PACIENTES COM FM (FM-TOTAL) *VERSUS* CONTROLES (CONTROLES-TOTAL). DADOS APRESENTADOS COMO MÉDIAS \pm DESVIO PADRÃO E MEDIANAS (EM NEGRITO).

	FM N=50	Controles N=50	P
LEPTINA (pg/ml)	$12.812,2 (\pm 8619,3)$ 10.000	$18.316,3 (\pm 10.190,2)$ 19.274	$< 0,005$
LEPTINA AJUSTADA	$531,63 (\pm 365,13)$ 451,83	$684,05 (\pm 300,27)$ 633,54	$< 0,05$
ADIPONECTINA (ng/ml)	$16.396 (\pm 10.088,2)$ 14.850	$15.316,5 (\pm 7188,5)$ 15.240	NS
MCP-1 (pg/ml)	$441,04 (\pm 184,74)$ 369	$487 (\pm 267,04)$ 359	NS
PCR (mg/dl)	$0,31 (\pm 0,34)$ 0,12	$0,31 (\pm 0,44)$ 0,15	NS

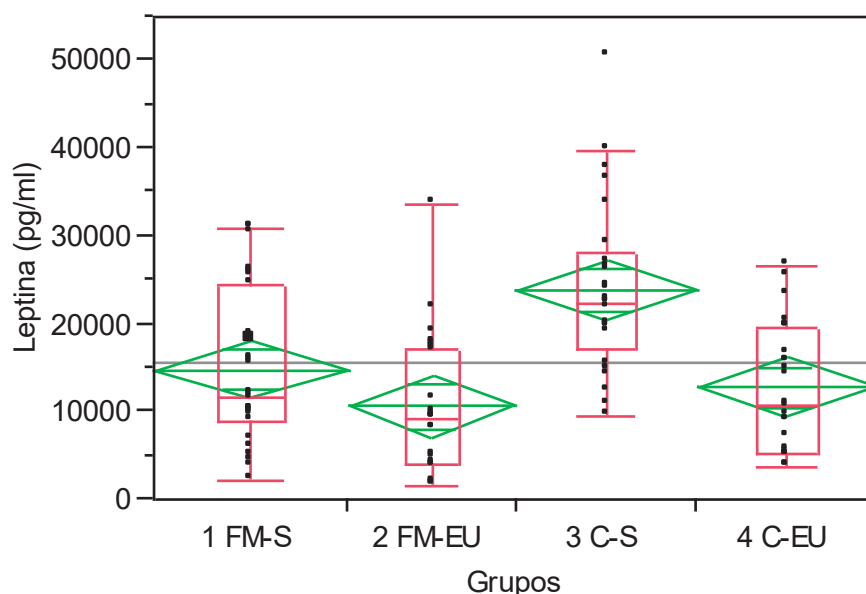
FM: fibromialgia; MCP-1: *monocyte chemoattractant protein-1*; PCR: proteína C reativa; NS: não estatisticamente significativo.

Este achado se deveu principalmente ao fato de que os níveis de leptina em pacientes com FM e sobrepeso foram mais baixos do que aqueles dos controles com sobrepeso ($14.715 \pm 8.884,65$ vs. $23.903 \pm 9.788,74$; $p < 0,0001$). O mesmo achado se repetiu nos valores de leptina ajustada pela massa gorda ($476,13 (\pm 276,9)$ vs. $758,39 (\pm 305,3)$; $p < 0,005$).

Embora os níveis de leptina nos pacientes com FM e sobrepeso sejam menores do que no grupo controle com sobrepeso, quando se fez a comparação dos níveis de leptina destes pacientes com pacientes eutróficos, houve uma tendência de maiores níveis de leptina no grupo FM e sobrepeso ($14.715 \pm 8.884,65$ vs. $10.578 \pm 7.906,84$; $p = 0,05$). Isto sugere que os pacientes com FM e sobrepeso produzem

mais leptina do que pacientes com FM eutróficos, mas os níveis de leptina estão muito abaixo daqueles produzidos por controles com sobrepeso, pareados pelo IMC, pela CA e pela MG (GRÁFICO 1).

GRÁFICO 1: DOSAGENS DE LEPTINA NÃO AJUSTADA, POR GRUPO DE PARTICIPANTES. EM VERMELHO: MEDIANAS E QUARTIS; EM VERDE: MÉDIAS E DESVIO PADRÃO



FONTE: O autor. FM-S: fibromialgia com sobrepeso/ obesidade classe I ; FM-EU: fibromialgia eutróficas; C-S: controles com sobrepeso/ obesidade classe I; C-EU: controles eutróficas.

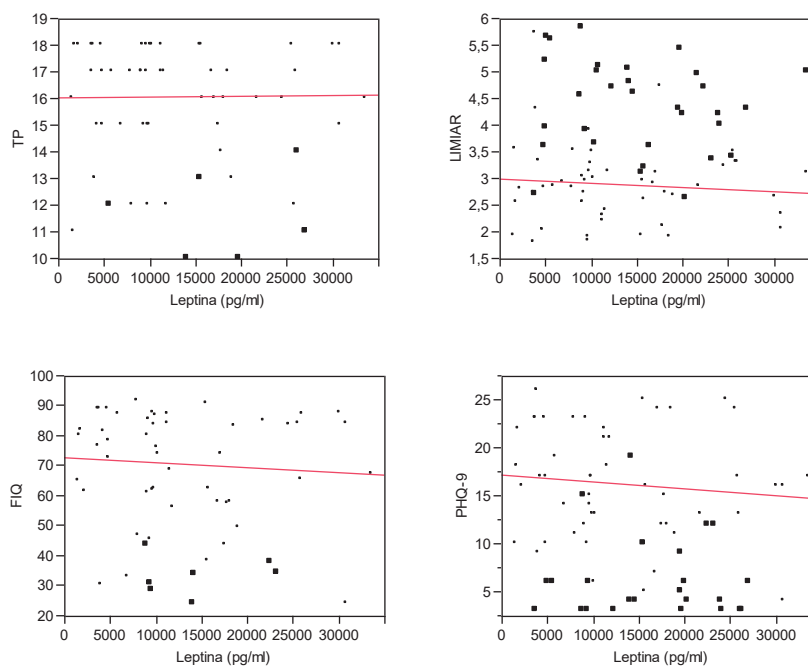
A leptina (isolada ou ajustada) não apresentou correlação com nenhum parâmetro clínico da FM, como o FIQ, o PHQ-9, o limiar de dor ou número de TP, em nenhum dos dois grupos (FM-S e FM-EU). Também não foi observada correlação da leptina com os marcadores de inflamação MCP-1 e PCR em pacientes com FM (TABELA 6 e FIGURAS 2 e 3).

TABELA 6: CORRELAÇÕES DOS DADOS CLÍNICOS DA FM COM A LEPTINA AJUSTADA (ρ DE SPEARMAN) NOS PACIENTES COM FM.

	Tender Points	Limiar doloroso	PHQ-9	FIQ	MCP-1	PCR
LEPTINA AJUSTADA	-0,10 (NS)	-0,04 (NS)	-0,07 (NS)	-0,10 (NS)	-0,03 (NS)	0,002 (NS)

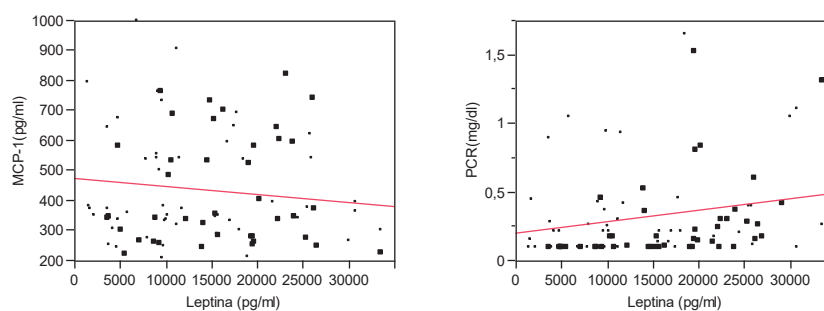
PHQ: *patient health questionnaire*; FIQ: *fibromyalgia impact questionnaire*;
MCP-1: *monocyte chemoattractant protein-1*; PCR: proteína C reativa; NS: não estatisticamente significativo.

FIGURA 2: CORRELAÇÕES DOS DADOS CLÍNICOS COM A LEPTINA (ρ DE SPEARMAN) NOS PACIENTES COM FM.



TP: *tender points*; FIQ: *fibromyalgia impact questionnaire*; PHQ: *patient health questionnaire*

FIGURA 3: CORRELAÇÕES DOS MARCADORES DE INFLAMAÇÃO COM A LEPTINA (ρ DE SPEARMAN) NOS PACIENTES COM FM.



MCP-1: *monocyte chemoattractant protein-1*; PCR: *proteína C reativa*; NS: não estatisticamente significativo.

5.3 ADIPONECTINA

Não houve diferença dos níveis de adiponectina entre os grupos. No grupo de fibromialgia com sobrepeso, houve uma correlação negativa da adiponectina com o IMC e com a MG ($r=-0,43$; $p=0,02$ e $r=-0,44$; $p=0,22$, respectivamente). Neste grupo,

também houve uma discreta correlação positiva dos níveis de adiponectina com o número de TP ($r=0,38$; $p=0,04$).

5.4 MCP-1 E PCR

Não houve diferença entre os níveis de MCP-1 e PCR entre os grupos de pacientes com FM e controles.

No grupo total de pacientes com FM, o MCP-1 não apresentou correlação com nenhum outro parâmetro clínico ou laboratorial. Quando comparados os dois grupos com sobrepeso (FM-S e C-S), houve uma tendência de menores níveis de MCP-1 em pacientes com FM e sobrepeso ($425,26 \pm 171,8$ *versus* $578,08 \pm 287,17$; $p=0,08$). Entretanto, quando se comparam os níveis de MCP-1 nos controles (C-S e C-EU), o grupo com sobrepeso apresenta níveis mais elevados desta quimiocina ($578,08 \pm 287,18$ *versus* $395,92 \pm 214,12$; $p=0,014$).

Na comparação dos grupos FM-S e FM-EU, os níveis de PCR eram mais altos no primeiro grupo ($0,42 \pm 0,1$ vs. $0,19 \pm 0,18$; $p=0,01$). No grupo FM-S, a PCR correlacionou-se diretamente com a CA, o IMC e a MG. Também se verificou uma discreta correlação do FIQ com a PCR ($r=0,26$; $p=0,06$).

6 DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi avaliar os níveis de adipocinas em pacientes com FM com e sem sobrepeso. A hipótese inicial propunha que níveis aumentados de leptina poderiam diminuir o limiar doloroso de pacientes com FM com sobrepeso, por induzir um estado pró-inflamatório e pró-nociceptivo, não sendo este fato contrabalançado pela adiponectina. Os resultados do presente estudo apontaram que pacientes com sobrepeso e FM apresentaram níveis **menores** de leptina do que o grupo controle com sobrepeso, e não houve diferença entre os grupos nos níveis de adiponectina. Além disso, nenhuma correlação da leptina foi encontrada com parâmetros clínicos da FM.

A dosagem de leptina em condições musculoesqueléticas e na FM revela resultados controversos na literatura. Um pequeno estudo em 2006 foi o primeiro a analisar os níveis de leptina na FM. Em uma carta (FIETTA, 2006), os autores avaliaram 30 pacientes com FM e 30 controles e relataram níveis de leptina “significamente” mais altos em pacientes com FM, além de discreta redução do cortisol basal.

Homann *et al* (HOMANN, CARVALHO, STEFANELLO *et al.*, 2014) avaliaram dezessete pacientes com FM e quinze controles, com IMC médio dos pacientes de 27,4 kg/m². Os níveis de leptina, dosados por radioimunoensaio, foram maiores nos pacientes (22,4±10,6) do que nos controles (9,1±6,7) e os níveis de grelina foram menores nos pacientes (126,7±47,8) do que nos controles (188,7±103,4).

Um estudo transversal com 16 pacientes com FM e 21 controles pareados pelo IMC não encontrou diferença nos níveis de leptina medidos por ELISA. Também não houve relação dos níveis de leptina com parâmetros clínicos da FM, como o FIQ e os componentes mental e físico do questionário SF-36 (ABLIN, ARONOV, SHIMON *et al.*, 2012). Na avaliação basal de um grupo de pacientes com FM que iria ser submetido a um protocolo de exercícios, Bjersing e colaboradores avaliaram que os níveis de leptina se correlacionavam **negativamente** com o escore de fadiga do FIQ (BJERSING *et al.*, 2013).

O estudo mais semelhante ao aqui apresentado analisou cinquenta mulheres com FM e cinquenta controles pareados pelo IMC. (OLAMA, ELSAID e EL-ARMAN, 2013). Estes autores demonstraram que os níveis de leptina foram significativamente mais baixos nos pacientes com FM do que nos controles. Além disso, os níveis de

leptina correlacionaram-se **negativamente** com vários parâmetros clínicos da FM, como a intensidade da dor, da fadiga e ansiedade e com os escores HAQ (*Health Assessment Questionnaire*), FIQ, BDI (*Beck Depression Inventory*) e no PSQI (*Pittsburg Sleep Quality Index*). Porém, este estudo foi feito só com pacientes eutróficos e não houve correlação da leptina com a massa gorda total.

Dois fatores poderiam ser aventados como responsáveis pelos níveis de leptina em pacientes com sobrepeso e FM: depressão e alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Alguns autores sugerem que a falta de leptina ou a resistência à sua ação poderia ser favorecedora de quadro depressivo, e no presente estudo a maioria das pacientes com FM apresentou um PHQ-9 maior que nove, indicando depressão. Níveis de leptina estão diminuídos na depressão (JOW, YANG e CHEN, 2006); (LAWSON, MILLER, BLUM *et al.*, 2012); (STIEG, SIEVERS, FARR *et al.*, 2015) e a administração de leptina pode melhorar sintomas depressivos (WEDRYCHOWICZ, ZAJAC, PILECKI *et al.*, 2014). No presente estudo, porém, embora tenha sido encontrada diferença nos níveis de leptina nos dois grupos com FM, a alteração de humor medida pelo PHQ-9 não apresentou diferença entre estes grupos. Além disso, cabe sempre salientar que a depressão não explica totalmente o quadro de hiperalgesia encontrado na FM (GIESECKE, GRACELY, WILLIAMS *et al.*, 2005).

Poder-se-ia relacionar os níveis menores de leptina com as alterações do eixo HHA (hipotálamo-hipófise-adrenal) em pacientes com FM. A maioria dos estudos mostra que o funcionamento basal do eixo HPA é normal na FM (ADLER e GEENEN, 2005), mas sob estresse crônico, existe um aumento nos níveis de cortisol com um padrão diurno “achatado” (CROFFORD, 2002; MCBETH, CHIU, SILMAN *et al.*, 2005). Como a leptina possui uma ação supressora no eixo HHA (MULLER, SCHWEITZER, JOHREN *et al.*, 2007); (HEIMAN, AHIMA, CRAFT *et al.*, 1997); (ROUBOS *et al.*, 2012), níveis mais baixos desta adipocina em pacientes com FM poderia facilitar uma hiperatividade do eixo HHA (LIAO, LEE, LEE *et al.*, 2006); (HRYHORCZUK, SHARMA e FULTON, 2013).

Deve-se apontar que a variabilidade dos níveis de leptina em humanos dificulta a sua avaliação em diversas condições. Um estudo sobre síndrome metabólica e leptina demonstrou grande variação nos níveis de leptina, mesmo entre pacientes obesos (quase sete vezes entre o menor e o maior valor em pacientes

com IMC>40) (PAZ-FILHO *et al.*, 2009). Outros estudos mostraram variação de 9,5% em 12 dias sucessivos de medição (WIDJAJA, LEVY, MORRIS *et al.*, 2000).

Com relação à adiponectina, verificou-se uma correlação negativa desta adipocina com o IMC e com a CA nos pacientes com FM e sobrepeso; não houve, porém, correlação dos níveis de adiponectina com parâmetros clínicos ou funcionais da FM, com exceção de uma discreta correlação positiva com os TP. Embora sua maior fonte de produção seja no tecido adiposo, a literatura aponta que os níveis de adiponectina sérica diminuem com a obesidade, especialmente com a obesidade visceral (KISHIDA, KIM, FUNAHASHI *et al.*, 2011). No presente estudo, os níveis de adiponectina no grupo FM com sobrepeso foram menores do que os controles com sobrepeso. Este achado poderia indicar que os pacientes com FM e sobrepeso apresentam maior disfunção de tecido adiposo como órgão secretor de adiponectina, o que poderia a levar a um maior risco cardiovascular (AHL, GUENTHER, ZHAO *et al.*, 2015).

Outro achado no presente estudo foi a ausência de impacto do sobrepeso em parâmetros clínicos da FM. A literatura também diverge neste ponto. Um estudo espanhol avaliou 486 mulheres com FM e demonstrou impacto da massa gorda total medida por impedanciometria nos índices de dor e no FIQ. Neste mesmo estudo, a circunferência abdominal, usada como marcador de obesidade central, também se correlacionou com o FIQ e com o SF-36. O pobre condicionamento cardiovascular mediou muitos dos efeitos da obesidade nos índices relacionados à FM (SEGURA-JIMENEZ, CASTRO-PINERO, SORIANO-MALDONADO *et al.*, 2015).

O impacto do IMC na FM pode ser maior em pacientes grandes obesos. Um estudo da *Mayo Clinic* (KIM *et al.*, 2012) com 888 pacientes com FM, com 28,4% de não obesos, 26,8% de sobrepeso, 22,2% moderadamente obesos e 22,6% de obesos graves demonstrou que o grupo obeso grave apresentava piores escores do FIQ e nos domínios do SF-36 de função física, dor, percepção geral de saúde, emocional e capacidade física geral. Em outro estudo (TIMMERMAN *et al.*, 2013), com 179 pacientes com FM, houve correlação negativa do IMC com as subescalas do SF-36 – função física, dor e vitalidade; na divisão em quatro grupos – normal, sobrepeso, obeso e gravemente obeso, somente no grupo gravemente obeso o domínio função física do SF-36 se mostrou pior. Um estudo espanhol com 175 pacientes com FM mostrou maiores índices de ansiedade e de depressão em pacientes obesas com FM, mas este achado não foi verificado com as pacientes

somente com sobrepeso (APARICIO, ORTEGA, CARBONELL-BAEZA *et al.*, 2011). Desta maneira, o presente estudo pode não ter observado o impacto da obesidade nos parâmetros da FM por não ter incluído obesos graves.

Aparício e colaboradores, ao fazerem uma análise semelhante ao presente estudo, com pacientes obesas com FM com um grupo de mulheres obesas sem FM, demonstraram que a presença de FM piora a qualidade de vida medida pelo SF-36, mas que não havia um impacto diferente da FM entre os diferentes grupos de obesidade (I, II ou III) (APARICIO, SEGURA-JIMENEZ, ALVAREZ-GALLARDO *et al.*, 2014). Estes achados, semelhantes aos do presente estudo, indicariam uma maior influência negativa da FM na obesidade do que um efeito deletério da obesidade sobre os sintomas da FM.

O papel das citocinas na FM tem sido alvo de vários estudos; estes apresentam muitas vezes resultados diversos e discordantes. A mais completa análise sistemática sobre o assunto (UCEYLER, HAUSER e SOMMER, 2011), com meta-análise de 13 artigos, demonstrou que os pacientes com FM apresentam níveis séricos maiores de IL-1Ra, de IL-6 e IL-8 (esta também no plasma). Quimiocinas inflamatórias como a MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*) e a eotaxina também foram descritas como elevadas em pacientes com FM. Um estudo com 92 pacientes com FM demonstrou maiores níveis de MCP-1 nestes pacientes do que em controles, inclusive com evidência de maior migração de macrófagos induzida pelo soro destes pacientes. Interessantemente, não houve diferenças nos níveis destas citocinas quando se comparou os pacientes com FM obesos e não obesos, da mesma maneira ao que foi observado no presente estudo (ZHANG, CHERRYHOLMES, MAO *et al.*, 2008).

Observamos que no grupo de pacientes com FM e sobrepeso foram encontrados níveis aumentados de PCR, e que este foi o único grupo onde houve a correlação, embora fraca, da PCR com o FIQ. Este achado poderia apontar que neste grupo de pacientes há duas fontes de processo inflamatório, o tecido adiposo e a FM em si. (OKIFUJI *et al.*, 2009); (XIAO, HAYNES, MICHALEK *et al.*, 2013). No estudo de Ray e colaboradores, a PCR foi descrita como uma variável significativa e independente para o aparecimento da dor em pacientes com obesidade, mas não interferiu na relação entre obesidade abdominal e a geração de dor, que foram as variáveis que mais se correlacionaram (RAY *et al.*, 2011).

O presente estudo apresenta limitações. Não foram incluídos pacientes com obesidade grave, somente com sobrepeso e obesidade inicial (grau I). Talvez os achados fossem mais marcantes em pacientes com obesidade grave (KIM *et al.*, 2012), mas a escolha por não incluir estas pacientes visou evitar a presença de problemas articulares mecânicos, especialmente a osteoartrite de coluna e de joelhos, que poderiam prejudicar a avaliação destas pacientes. Além disso, a presença de osteoartrite de joelhos pode levar a aumento da produção de adipocinas e a presença de adipose dolorosa em pacientes grandes obesas dificulta o diagnóstico diferencial com FM (HERBST *et al.*, 2009). Em um estudo de registro de gêmeos, a obesidade foi relacionada com a presença de cinco síndromes dolorosas, incluindo a FM, mas o sobrepeso só se relacionou com duas síndromes, que não incluíam a FM (WRIGHT *et al.*, 2010).

No presente estudo, as pacientes não foram estratificadas com relação ao *status* hormonal e o uso de inibidores de recaptção de serotonina, que podem afetar a liberação de adipocinas. Estudo recente demonstra que o tabagismo (também não avaliado no presente estudo) pode diminuir a concentração de leptina em pacientes com FM (BOKAREWA, ERLANDSSON, BJERSING *et al.*, 2014). A correlação das adipocinas com a massa gorda visceral (medida por tomografia computadorizada, por exemplo) poderia representar melhor a fonte destas substâncias; a avaliação de adipocinas através da dosagem líquórica das mesmas também tem sido utilizada para uma verificação da sua ação em SNC (RODRIGUES, RADOMINSKI, SUPLICY HDE *et al.*, 2002; RODRIGUES *et al.*, 2008).

Os pontos fortes do presente estudo foram: a realização de correlações da leptina e da adiponectina com a massa gorda total dos pacientes; os grupos foram bem pareados por IMC e MG; houve uma boa correlação dos níveis de leptina com IMC, indicando uma boa qualidade na dosagem desta adipocina; foi utilizado um questionário específico e validado para FM, o que muitas vezes não é observado em outros estudos.

O papel do sobrepeso e das adipocinas na FM é muito mais complexo do que uma relação linear entre obesidade, produção de adipocinas e maior nocicepção. Mais estudos, com participantes com várias classes de obesidade e com dosagens das adipocinas séricas e no SNC podem trazer maior esclarecimento sobre este tema.

7 CONCLUSÕES

Nesta casuística de 50 pacientes com FM, com ou sem sobrepeso/obesidade classe I, comparadas a 50 controles saudáveis, com ou sem sobrepeso/obesidade classe I conclui-se que:

1. Os níveis de leptina séricos, isolados ou ajustados pela massa gorda foram mais baixos nos pacientes com FM e sobrepeso em comparação com os controles com sobrepeso. Não houve diferença nos níveis de adiponectina isolada ou ajustada entre os grupos.
2. Não se conseguiu observar, nos pacientes com FM, uma correlação dos níveis de adipocinas (ajustadas pela massa gorda ou não) com parâmetros clínicos desta condição.
3. Não houve uma correlação dos níveis de adipocinas (ajustada pela massa gorda ou não) com marcadores de inflamação, embora pacientes com FM e sobrepeso apresentem um maior *status* inflamatório indicado pela presença de maiores níveis de PCR.
4. Não houve efeito do sobrepeso/obesidade classe I nos parâmetros clínicos (FIQ, limiar de dor, número de TP e PHQ-9) em pacientes com FM.

REFERÊNCIAS

- ABLIN, J. N.; ARONOV, N.; SHIMON, I. *et al.* Evaluation of leptin levels among fibromyalgia patients before and after three months of treatment, in comparison with healthy controls. **Pain Res Manag**, v. 17, n. 2, p. 89-92, Mar-Apr 2012.
- ADLER, G. K.; GEENEN, R. Hypothalamic-pituitary-adrenal and autonomic nervous system functioning in fibromyalgia. **Rheum Dis Clin North Am**, v. 31, n. 1, p. 187-202, xi, Feb 2005.
- AHL, S.; GUENTHER, M.; ZHAO, S. *et al.* Adiponectin Levels Differentiate Metabolically Healthy vs Unhealthy Among Obese and Nonobese White Individuals. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 100, n. 11, p. 4172-80, Nov 2015.
- AMY JANKE, E.; KOZAK, A. T. "The more pain I have, the more I want to eat": obesity in the context of chronic pain. **Obesity (Silver Spring)**, v. 20, n. 10, p. 2027-34, Oct 2012.
- APARICIO, V. A.; ORTEGA, F. B.; CARBONELL-BAEZA, A. *et al.* Relationship of weight status with mental and physical health in female fibromyalgia patients. **Obes Facts**, v. 4, n. 6, p. 443-8, 2011.
- APARICIO, V. A.; ORTEGA, F. B.; CARBONELL-BAEZA, A. *et al.* Fibromyalgia's key symptoms in normal-weight, overweight, and obese female patients. **Pain Manag Nurs**, v. 14, n. 4, p. 268-76, Dec 2013.
- APARICIO, V. A.; SEGURA-JIMENEZ, V.; ALVAREZ-GALLARDO, I. C. *et al.* Are there differences in quality of life, symptomatology and functional capacity among different obesity classes in women with fibromyalgia? The al-Andalus project. **Rheumatol Int**, v. 34, n. 6, p. 811-21, Jun 2014.
- ARNOLD, L. M.; FAN, J.; RUSSELL, I. J. *et al.* The fibromyalgia family study: a genome-wide linkage scan study. **Arthritis Rheum**, v. 65, n. 4, p. 1122-8, Apr 2013.
- ARRANZ, L. I.; RAFECAS, M.; ALEGRE, C. Effects of obesity on function and quality of life in chronic pain conditions. **Curr Rheumatol Rep**, v. 16, n. 1, p. 390, Jan 2014.
- BAS, S.; FINCKH, A.; PUSKAS, G. J. *et al.* Adipokines correlate with pain in lower limb osteoarthritis: different associations in hip and knee. **Int Orthop**, v. 38, n. 12, p. 2577-83, Dec 2014.
- BATISTA, E. D.; ANDRETTA, A.; MIRANDA, R. C. *et al.* [Food intake assessment and quality of life in women with fibromyalgia]. **Rev Bras Reumatol**, Aug 12 2015.
- BENNETT, R. M.; JONES, J.; TURK, D. C. *et al.* An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. **BMC Musculoskelet Disord**, v. 8, p. 27, 2007.
- BERRY, P. A.; JONES, S. W.; CICUTTINI, F. M. *et al.* Temporal relationship between serum adipokines, biomarkers of bone and cartilage turnover, and cartilage

volume loss in a population with clinical knee osteoarthritis. **Arthritis Rheum**, v. 63, n. 3, p. 700-7, Mar 2011.

BIGAL, M. E.; LIPTON, R. B.; HOLLAND, P. R. *et al.* Obesity, migraine, and chronic migraine: possible mechanisms of interaction. **Neurology**, v. 68, n. 21, p. 1851-61, May 22 2007.

BJERSING, J. L.; ERLANDSSON, M.; BOKAREWA, M. I. *et al.* Exercise and obesity in fibromyalgia: beneficial roles of IGF-1 and resistin? **Arthritis Res Ther**, v. 15, n. 1, p. R34, 2013.

BOGUSZEWSKI, C. L.; PAZ-FILHO, G.; VELLOSO, L. A. Neuroendocrine body weight regulation: integration between fat tissue, gastrointestinal tract, and the brain. **Endokrynol Pol**, v. 61, n. 2, p. 194-206, Mar-Apr 2010.

BOKAREWA, M. I.; ERLANDSSON, M. C.; BJERSING, J. *et al.* Smoking is associated with reduced leptin and neuropeptide Y levels and higher pain experience in patients with fibromyalgia. **Mediators Inflamm**, v. 2014, p. 627041, 2014.

BOOMERSHINE, C. S.; CROFFORD, L. J. A symptom-based approach to pharmacologic management of fibromyalgia. **Nat Rev Rheumatol**, v. 5, n. 4, p. 191-9, Apr 2009.

BUSCH, A. J.; WEBBER, S. C.; BRACHANIEC, M. *et al.* Exercise therapy for fibromyalgia. **Curr Pain Headache Rep**, v. 15, n. 5, p. 358-67, Oct 2011.

CASTEL, A.; CASTRO, S.; FONTOVA, R. *et al.* Body mass index and response to a multidisciplinary treatment of fibromyalgia. **Rheumatol Int**, v. 35, n. 2, p. 303-14, Feb 2015.

CEKO, M.; BUSHNELL, M. C.; GRACEY, R. H. Neurobiology underlying fibromyalgia symptoms. **Pain Res Treat**, v. 2012, p. 585419, 2012.

CLAUW, D. J. Fibromyalgia: update on mechanisms and management. **J Clin Rheumatol**, v. 13, n. 2, p. 102-9, Apr 2007.

CLAUW, D. J. Assessing and diagnosing fibromyalgia in the clinical setting. **J Clin Psychiatry**, v. 69, n. 11, p. e33, Nov 2008.

CLOCKAERTS, S.; BASTIAANSEN-JENNISKENS, Y. M.; RUNHAAR, J. *et al.* The infrapatellar fat pad should be considered as an active osteoarthritic joint tissue: a narrative review. **Osteoarthritis Cartilage**, v. 18, n. 7, p. 876-82, Jul 2010.

CORDERO, M. D.; ALCOCER-GOMEZ, E.; CANO-GARCIA, F. J. *et al.* Clinical symptoms in fibromyalgia are associated to overweight and lipid profile. **Rheumatol Int**, v. 34, n. 3, p. 419-22, Mar 2014.

COSTA DE MIRANDA, R.; PAIVA, E. S.; SUTER CORREIA CADENA, S. M. *et al.* Polyphenol-Rich Foods Alleviate Pain and Ameliorate Quality of Life in Fibromyalgic Women. **Int J Vitam Nutr Res**, p. 1-10, Nov 21 2016.

CROFFORD, L. J. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of rheumatic diseases. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 31, n. 1, p. 1-13, Mar 2002.

DE ARAUJO, T. A.; MOTA, M. C.; CRISPIM, C. A. Obesity and sleepiness in women with fibromyalgia. **Rheumatol Int**, v. 35, n. 2, p. 281-7, Feb 2015.

DE LIMA OSORIO, F.; VILELA MENDES, A.; CRIPPA, J. A. *et al.* Study of the discriminative validity of the PHQ-9 and PHQ-2 in a sample of Brazilian women in the context of primary health care. **Perspect Psychiatr Care**, v. 45, n. 3, p. 216-27, Jul 2009.

DI FRANCO, M.; IANNUCELLI, C.; VALESINI, G. Neuroendocrine immunology of fibromyalgia. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1193, p. 84-90, Apr 2010.

DUMOND, H.; PRESLE, N.; TERLAIN, B. *et al.* Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. **Arthritis Rheum**, v. 48, n. 11, p. 3118-29, Nov 2003.

FANTUZZI, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. **J Allergy Clin Immunol**, v. 115, n. 5, p. 911-9; quiz 920, May 2005.

FAROOQI, I. S.; MATARESE, G.; LORD, G. M. *et al.* Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. **J Clin Invest**, v. 110, n. 8, p. 1093-103, Oct 2002.

FAROOQI, I. S.; O'RAHILLY, S. 20 years of leptin: human disorders of leptin action. **J Endocrinol**, v. 223, n. 1, p. T63-70, Oct 2014.

FELSON, D. T. Weight and osteoarthritis. **J Rheumatol Suppl**, v. 43, p. 7-9, Feb 1995.

FIETTA, P. Counterbalance between leptin and cortisol may be associated with fibromyalgia. **Psychiatry Clin Neurosci**, v. 60, n. 4, p. 529, Aug 2006.

FISCHER, A. A. Algometry in the daily practice of pain management. **J Back Musculoskelet Rehabil**, v. 8, n. 2, p. 151-63, Jan 1 1997.

FOWLER-BROWN, A.; KIM, D. H.; SHI, L. *et al.* The mediating effect of leptin on the relationship between body weight and knee osteoarthritis in older adults. **Arthritis Rheumatol**, v. 67, n. 1, p. 169-75, Jan 2015.

FRED-JIMENEZ, R. M.; ARROYO-AVILA, M.; MAYOR, A. M. *et al.* Clinical Manifestations Associated with Overweight/Obesity in Puerto Ricans with Fibromyalgia Syndrome. **J Obes**, v. 2016, p. 1379289, 2016.

GANDHI, R.; TAKAHASHI, M.; SMITH, H. *et al.* The synovial fluid adiponectin-leptin ratio predicts pain with knee osteoarthritis. **Clin Rheumatol**, v. 29, n. 11, p. 1223-8, Nov 2010.

GIESECKE, T.; GRACEY, R. H.; WILLIAMS, D. A. *et al.* The relationship between depression, clinical pain, and experimental pain in a chronic pain cohort. **Arthritis Rheum**, v. 52, n. 5, p. 1577-84, May 2005.

GOMEZ, R.; LAGO, F.; GOMEZ-REINO, J. *et al.* Adipokines in the skeleton: influence on cartilage function and joint degenerative diseases. **J Mol Endocrinol**, v. 43, n. 1, p. 11-8, Jul 2009.

GOTA, C. E.; KAOUK, S.; WILKE, W. S. Fibromyalgia and Obesity: The Association Between Body Mass Index and Disability, Depression, History of Abuse, Medications, and Comorbidities. **J Clin Rheumatol**, v. 21, n. 6, p. 289-95, Sep 2015.

GUZIK, T. J.; MANGALAT, D.; KORBUT, R. Adipocytokines - novel link between inflammation and vascular function? **J Physiol Pharmacol**, v. 57, n. 4, p. 505-28, Dec 2006.

HAUSER, W.; PETZKE, F.; SOMMER, C. Comparative efficacy and harms of duloxetine, milnacipran, and pregabalin in fibromyalgia syndrome. **J Pain**, v. 11, n. 6, p. 505-21, Jun 2010.

HEIMAN, M. L.; AHIMA, R. S.; CRAFT, L. S. *et al.* Leptin inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in response to stress. **Endocrinology**, v. 138, n. 9, p. 3859-63, Sep 1997.

HERBST, K. L.; COVIELLO, A. D.; CHANG, A. *et al.* Lipomatosis-associated inflammation and excess collagen may contribute to lower relative resting energy expenditure in women with adiposis dolorosa. **Int J Obes (Lond)**, v. 33, n. 9, p. 1031-8, Sep 2009.

HERNANDEZ, M. E.; BECERRIL, E.; PEREZ, M. *et al.* Proinflammatory cytokine levels in fibromyalgia patients are independent of body mass index. **BMC Res Notes**, v. 3, n. 1, p. 156, 2010.

HEUCH, I.; HAGEN, K.; ZWART, J. A. Body mass index as a risk factor for developing chronic low back pain: a follow-up in the Nord-Trøndelag Health Study. **Spine (Phila Pa 1976)**, v. 38, n. 2, p. 133-9, Jan 15 2013.

HIGGINS, D. M.; KERNS, R. D.; BRANDT, C. A. *et al.* Persistent pain and comorbidity among Operation Enduring Freedom/Operation Iraqi Freedom/operation New Dawn veterans. **Pain Med**, v. 15, n. 5, p. 782-90, May 2014.

HITT, H. C.; MCMILLEN, R. C.; THORNTON-NEAVES, T. *et al.* Comorbidity of obesity and pain in a general population: results from the Southern Pain Prevalence Study. **J Pain**, v. 8, n. 5, p. 430-6, May 2007.

HOMANN, D.; CARVALHO, H. M.; STEFANELLO, J. M. *et al.* Hyperleptinemia independent of body adiposity in women with fibromyalgia. **Rheumatol Int**, Mar 27 2014.

HOOPER, M. M.; STELLATO, T. A.; HALLOWELL, P. T. *et al.* Musculoskeletal findings in obese subjects before and after weight loss following bariatric surgery. **Int J Obes (Lond)**, v. 31, n. 1, p. 114-20, Jan 2007.

HRYHORCZUK, C.; SHARMA, S.; FULTON, S. E. Metabolic disturbances connecting obesity and depression. **Front Neurosci**, v. 7, p. 177, 2013.

IANNONE, F.; LAPADULA, G. Obesity and inflammation--targets for OA therapy. **Curr Drug Targets**, v. 11, n. 5, p. 586-98, May 2010.

IBRAHIM, S. M.; HAMDY, M. S.; AMER, N. Plasma and synovial fluid adipocytokines in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. **Egypt J Immunol**, v. 15, n. 1, p. 159-70, 2008.

JOW, G. M.; YANG, T. T.; CHEN, C. L. Leptin and cholesterol levels are low in major depressive disorder, but high in schizophrenia. **J Affect Disord**, v. 90, n. 1, p. 21-7, Jan 2006.

KANE, S. ClinicCalc.com. 03/12/2015 2014.

KARVONEN-GUTIERREZ, C. A.; HARLOW, S. D.; JACOBSON, J. *et al.* The relationship between longitudinal serum leptin measures and measures of magnetic resonance imaging-assessed knee joint damage in a population of mid-life women. **Ann Rheum Dis**, v. 73, n. 5, p. 883-9, May 2014.

KELESIDIS, T.; KELESIDIS, I.; CHOU, S. *et al.* Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. **Ann Intern Med**, v. 152, n. 2, p. 93-100, Jan 19 2010.

KIM, C. H.; LUEDTKE, C. A.; VINCENT, A. *et al.* Association of body mass index with symptom severity and quality of life in patients with fibromyalgia. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, v. 64, n. 2, p. 222-8, Feb 2012.

KISHIDA, K.; KIM, K. K.; FUNAHASHI, T. *et al.* Relationships between circulating adiponectin levels and fat distribution in obese subjects. **J Atheroscler Thromb**, v. 18, n. 7, p. 592-5, 2011.

KUTLU, S.; CANPOLAT, S.; SANDAL, S. *et al.* Effects of central and peripheral administration of leptin on pain threshold in rats and mice. **Neuro Endocrinol Lett**, v. 24, n. 3-4, p. 193-6, Jun-Aug 2003.

LAWSON, E. A.; MILLER, K. K.; BLUM, J. I. *et al.* Leptin levels are associated with decreased depressive symptoms in women across the weight spectrum, independent of body fat. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 76, n. 4, p. 520-5, Apr 2012.

LIAO, S. C.; LEE, M. B.; LEE, Y. J. *et al.* The counterbalance between leptin and cortisol may be associated with comorbid depression and anxiety. **Psychiatry Clin Neurosci**, v. 60, n. 1, p. 120, Feb 2006.

LIGONG, Z.; JINJIN, Q.; CHUNFU, C. *et al.* Effect of Obesity and Leptin Level on Migraineurs. **Med Sci Monit**, v. 21, p. 3270-4, 2015.

LIM, G.; WANG, S.; ZHANG, Y. *et al.* Spinal leptin contributes to the pathogenesis of neuropathic pain in rodents. **J Clin Invest**, v. 119, n. 2, p. 295-304, Feb 2009.

LIUZZI, A.; SAVIA, G.; TAGLIAFERRI, M. *et al.* Serum leptin concentration in moderate and severe obesity: relationship with clinical, anthropometric and metabolic factors. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 23, n. 10, p. 1066-73, Oct 1999.

LOBO, M. M.; E.S., P.; ANDRETTA, A. *et al.* [Body composition by dual-energy x-ray absorptiometry in women with fibromyalgia]. **Rev Bras Reumatol**, v. 54, n. 4, p. 273-8, Jul-Aug 2014.

LOEVINGER, B. L.; MULLER, D.; ALONSO, C. *et al.* Metabolic syndrome in women with chronic pain. **Metabolism**, v. 56, n. 1, p. 87-93, Jan 2007.

LUBBEKE, A.; FINCKH, A.; PUSKAS, G. J. *et al.* Do synovial leptin levels correlate with pain in end stage arthritis? **Int Orthop**, v. 37, n. 10, p. 2071-9, Oct 2013.

LYDERSEN, S. Statistical review: frequently given comments. **Ann Rheum Dis**, v. 74, n. 2, p. 323-325, Feb 2015.

MACFARLANE, G. J.; KRONISCH, C.; DEAN, L. E. *et al.* EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. **Ann Rheum Dis**, Jul 4 2016.

MAEDA, T.; KIGUCHI, N.; KOBAYASHI, Y. *et al.* Leptin derived from adipocytes in injured peripheral nerves facilitates development of neuropathic pain via macrophage stimulation. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 106, n. 31, p. 13076-81, Aug 4 2009.

MARQUES, A. S., AMB ASSUMPÇÃO, A MATSUTANI, LA LAGE, LV PEREIRA, CAB. Validation of the Brazilian Version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). **Rev Bras Reumatol**, v. 46, n. 1, p. 24-31, 2006.

MASON, P. From descending pain modulation to obesity via the medullary raphe. **Pain**, v. 152, n. 3 Suppl, p. S20-4, Mar 2011.

MCBETH, J.; CHIU, Y. H.; SILMAN, A. J. *et al.* Hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis function and the relationship with chronic widespread pain and its antecedents. **Arthritis Res Ther**, v. 7, n. 5, p. R992-R1000, 2005.

MEASE, P.; ARNOLD, L. M.; BENNETT, R. *et al.* Fibromyalgia syndrome. **J Rheumatol**, v. 34, n. 6, p. 1415-25, Jun 2007.

MORK, P. J.; VASSELJEN, O.; NILSEN, T. I. Association between physical exercise, body mass index, and risk of fibromyalgia: longitudinal data from the Norwegian Nord-Trøndelag Health Study. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, v. 62, n. 5, p. 611-7, May 2010.

MULLER, H.; SCHWEITZER, N.; JOHREN, O. *et al.* Angiotensin II stimulates the reactivity of the pituitary-adrenal axis in leptin-resistant Zucker rats, thereby influencing the glucose utilization. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 293, n. 3, p. E802-10, Sep 2007.

NEUMANN, L.; LERNER, E.; GLAZER, Y. *et al.* A cross-sectional study of the relationship between body mass index and clinical characteristics, tenderness measures, quality of life, and physical functioning in fibromyalgia patients. **Clin Rheumatol**, v. 27, n. 12, p. 1543-7, Dec 2008.

NILSEN, T. I.; HOLTERMANN, A.; MORK, P. J. Physical exercise, body mass index, and risk of chronic pain in the low back and neck/shoulders: longitudinal data from the Nord-Trondelag Health Study. **Am J Epidemiol**, v. 174, n. 3, p. 267-73, Aug 1 2011.

OKIFUJI, A.; BRADSHAW, D. H.; OLSON, C. Evaluating obesity in fibromyalgia: neuroendocrine biomarkers, symptoms, and functions. **Clin Rheumatol**, v. 28, n. 4, p. 475-8, Apr 2009.

OKIFUJI, A.; DONALDSON, G. W.; BARCK, L. *et al.* Relationship between fibromyalgia and obesity in pain, function, mood, and sleep. **J Pain**, v. 11, n. 12, p. 1329-37, Dec 2010.

OKIFUJI, A.; HARE, B. D. The association between chronic pain and obesity. **J Pain Res**, v. 8, p. 399-408, 2015.

OLAMA, S. M.; ELSAID, T. O.; EL-ARMAN, M. Serum leptin in Egyptian patients with fibromyalgia syndrome: relation to disease severity. **Int J Rheum Dis**, v. 16, n. 5, p. 583-9, Oct 2013.

PAIVA, E. S. Fisiopatologia da fibromialgia. In: HEYMANN, R. E. (Ed.). **Dores músculoesqueléticas localizadas e difusas**. 1. São Paulo: Planmark, 2010. cap. 5, p.55-63. ISBN 9788560566181.

PAIVA, E. S.; COSTA, E. D. G. M.; SCHEINBERG, M. Fibromyalgia: an update and immunological aspects. **Curr Pain Headache Rep**, v. 12, n. 5, p. 321-6, Oct 2008.

PAIVA, E. S.; DEODHAR, A.; JONES, K. D. *et al.* Impaired growth hormone secretion in fibromyalgia patients: evidence for augmented hypothalamic somatostatin tone. **Arthritis Rheum**, v. 46, n. 5, p. 1344-50, May 2002.

PAIVA, E. S.; HEYMANN, R. E.; REZENDE, M. C. *et al.* A Brazilian Portuguese version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR): a validation study. **Clin Rheumatol**, v. 32, n. 8, p. 1199-206, Aug 2013.

PAIVA, E. S.; JONES, K. D. Rational treatment of fibromyalgia for a solo practitioner. **Best Pract Res Clin Rheumatol**, v. 24, n. 3, p. 341-52, Jun 2010.

PAZ-FILHO, G. J.; VOLACO, A.; SUPLICY, H. L. *et al.* Decrease in leptin production by the adipose tissue in obesity associated with severe metabolic syndrome. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 53, n. 9, p. 1088-95, Dec 2009.

PETERLIN, B. L.; ALEXANDER, G.; TABBY, D. *et al.* Oligomerization state-dependent elevations of adiponectin in chronic daily headache. **Neurology**, v. 70, n. 20, p. 1905-11, May 13 2008.

POPA, C.; NETEA, M. G.; DE GRAAF, J. *et al.* Circulating leptin and adiponectin concentrations during tumor necrosis factor blockade in patients with active rheumatoid arthritis. **J Rheumatol**, v. 36, n. 4, p. 724-30, Apr 2009.

PRICE, R. C.; ASENJO, J. F.; CHRISTOU, N. V. *et al.* The role of excess subcutaneous fat in pain and sensory sensitivity in obesity. **Eur J Pain**, v. 17, n. 9, p. 1316-26, Oct 2013.

RANZOLIN, A.; DUARTE, A. L.; BREDEMEIER, M. *et al.* Evaluation of cytokines, oxidative stress markers and brain-derived neurotrophic factor in patients with fibromyalgia - A controlled cross-sectional study. **Cytokine**, v. 84, p. 25-8, Aug 2016.

RAY, L.; LIPTON, R. B.; ZIMMERMAN, M. E. *et al.* Mechanisms of association between obesity and chronic pain in the elderly. **Pain**, v. 152, n. 1, p. 53-9, Jan 2011.

RICHETTE, P.; POITOU, C.; GARNERO, P. *et al.* Benefits of massive weight loss on symptoms, systemic inflammation and cartilage turnover in obese patients with knee osteoarthritis. **Ann Rheum Dis**, v. 70, n. 1, p. 139-44, Jan 2011.

RODRIGUES, A. E.; MAROSTEGAN, P. F.; MANCINI, M. C. *et al.* [Analysis of resting metabolic rate evaluated by indirect calorimetry in obese women with low and high caloric intake]. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 52, n. 1, p. 76-84, Feb 2008.

RODRIGUES, A. M.; RADOMINSKI, R. B.; SUPLICY HDE, L. *et al.* The cerebrospinal fluid/serum leptin ratio during pharmacological therapy for obesity. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 87, n. 4, p. 1621-6, Apr 2002.

RODRIGUEZ-PINTO, I.; AGMON-LEVIN, N.; HOWARD, A. *et al.* Fibromyalgia and cytokines. **Immunol Lett**, v. 161, n. 2, p. 200-3, Oct 2014.

ROUBOS, E. W.; DAHMEN, M.; KOZICZ, T. *et al.* Leptin and the hypothalamo-pituitary-adrenal stress axis. **Gen Comp Endocrinol**, v. 177, n. 1, p. 28-36, May 15 2012.

SABER, A. A.; BOROS, M. J.; MANCL, T. *et al.* The effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on fibromyalgia. **Obes Surg**, v. 18, n. 6, p. 652-5, Jun 2008.

SEGURA-JIMENEZ, V.; APARICIO, V. A.; ALVAREZ-GALLARDO, I. C. *et al.* Does body composition differ between fibromyalgia patients and controls? the al-Andalus project. **Clin Exp Rheumatol**, v. 33, n. 1 Suppl 88, p. S25-32, Jan-Feb 2015.

SEGURA-JIMENEZ, V.; CASTRO-PINERO, J.; SORIANO-MALDONADO, A. *et al.* The association of total and central body fat with pain, fatigue and the impact of fibromyalgia in women; role of physical fitness. **Eur J Pain**, v. 20, n. 5, p. 811-21, May 2015.

SENNA, E. R.; DE BARROS, A. L.; SILVA, E. O. *et al.* Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. **J Rheumatol**, v. 31, n. 3, p. 594-7, Mar 2004.

SENNA, M. K.; AHMAD, H. S.; FATHI, W. Depression in obese patients with primary fibromyalgia: the mediating role of poor sleep and eating disorder features. **Clin Rheumatol**, v. 32, n. 3, p. 369-75, Mar 2013.

SENNA, M. K.; SALLAM, R. A.; ASHOUR, H. S. *et al.* Effect of weight reduction on the quality of life in obese patients with fibromyalgia syndrome: a randomized controlled trial. **Clin Rheumatol**, v. 31, n. 11, p. 1591-7, Nov 2012.

SHAPIRO, J. R.; ANDERSON, D. A.; DANOFF-BURG, S. A pilot study of the effects of behavioral weight loss treatment on fibromyalgia symptoms. **J Psychosom Res**, v. 59, n. 5, p. 275-82, Nov 2005.

SHELTON, R. C.; MILLER, A. H. Eating ourselves to death (and despair): the contribution of adiposity and inflammation to depression. **Prog Neurobiol**, v. 91, n. 4, p. 275-99, Aug 2010.

SMUCK, M.; KAO, M. C.; BRAR, N. *et al.* Does physical activity influence the relationship between low back pain and obesity? **Spine J**, v. 14, n. 2, p. 209-16, Feb 1 2014.

STAIKOS, C.; VERVERIDIS, A.; DROSOS, G. *et al.* The association of adipokine levels in plasma and synovial fluid with the severity of knee osteoarthritis. **Rheumatology (Oxford)**, v. 52, n. 6, p. 1077-83, Jun 2012.

STAUD, R.; WEYL, E. E.; RILEY, J. L., 3RD *et al.* Slow temporal summation of pain for assessment of central pain sensitivity and clinical pain of fibromyalgia patients. **PLoS One**, v. 9, n. 2, p. e89086, 2014.

STAVROPOULOS-KALINOGLLOU, A.; METSIOS, G. S.; KOUTEDAKIS, Y. *et al.* Obesity in rheumatoid arthritis. **Rheumatology (Oxford)**, v. 50, n. 3, p. 450-62, Mar 2011.

STIEG, M. R.; SIEVERS, C.; FARR, O. *et al.* Leptin: A hormone linking activation of neuroendocrine axes with neuropathology. **Psychoneuroendocrinology**, v. 51, p. 47-57, Jan 2015.

STONE, A. A.; BRODERICK, J. E. Obesity and pain are associated in the United States. **Obesity (Silver Spring)**, v. 20, n. 7, p. 1491-5, Jul 2012.

THIJSSSEN, E.; VAN CAAM, A.; VAN DER KRAAN, P. M. Obesity and osteoarthritis, more than just wear and tear: pivotal roles for inflamed adipose tissue and

dyslipidaemia in obesity-induced osteoarthritis. **Rheumatology (Oxford)**, v. 54, n. 4, p. 588-600, Apr 2015.

TIAN, Y.; WANG, S.; MA, Y. *et al.* Leptin enhances NMDA-induced spinal excitation in rats: A functional link between adipocytokine and neuropathic pain. **Pain**, v. 152, n. 6, p. 1263-71, Jun 2011.

TIMMERMAN, G. M.; CALFA, N. A.; STUIFBERGEN, A. K. Correlates of body mass index in women with fibromyalgia. **Orthop Nurs**, v. 32, n. 2, p. 113-9, Mar-Apr 2013.

UCEYLER, N.; HAUSER, W.; SOMMER, C. Systematic review with meta-analysis: cytokines in fibromyalgia syndrome. **BMC Musculoskelet Disord**, v. 12, p. 245, 2011.

URSINI, F.; NATY, S.; GREMBIALE, R. D. Fibromyalgia and obesity: the hidden link. **Rheumatol Int**, v. 31, n. 11, p. 1403-8, Nov 2011.

VINCENT, A.; CLAUW, D.; OH, T. H. *et al.* Decreased physical activity attributable to higher body mass index influences fibromyalgia symptoms. **PM R**, v. 6, n. 9, p. 802-7, Sep 2014.

VINCENT, A.; LAHR, B. D.; WOLFE, F. *et al.* Prevalence of fibromyalgia: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, utilizing the Rochester Epidemiology Project. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, v. 65, n. 5, p. 786-92, May 2013.

VUOLTEENAHONEN, K.; KOSKINEN, A.; MOILANEN, T. *et al.* Leptin levels are increased and its negative regulators, SOCS-3 and sOb-R are decreased in obese patients with osteoarthritis: a link between obesity and osteoarthritis. **Ann Rheum Dis**, v. 71, n. 11, p. 1912-3, Nov 2012.

WANG, H.; MOSER, M.; SCHILTENWOLF, M. *et al.* Circulating cytokine levels compared to pain in patients with fibromyalgia -- a prospective longitudinal study over 6 months. **J Rheumatol**, v. 35, n. 7, p. 1366-70, Jul 2008.

WEDRYCHOWICZ, A.; ZAJAC, A.; PILECKI, M. *et al.* Peptides from adipose tissue in mental disorders. **World J Psychiatry**, v. 4, n. 4, p. 103-11, Dec 22 2014.

WHITE, K. P.; SPEECHLEY, M.; HARTH, M. *et al.* The London Fibromyalgia Epidemiology Study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. **J Rheumatol**, v. 26, n. 7, p. 1570-6, Jul 1999.

WIDJAJA, A.; LEVY, J. C.; MORRIS, R. J. *et al.* Determinants of within-subject variation of fasting serum leptin concentrations in healthy subjects. **Exp Clin Endocrinol Diabetes**, v. 108, n. 3, p. 208-13, 2000.

WOLFE, F.; CLAUW, D. J.; FITZCHARLES, M. A. *et al.* Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. **J Rheumatol**, v. 38, n. 6, p. 1113-22, Jun 2011.

WOLFE, F.; CLAUW, D. J.; FITZCHARLES, M. A. *et al.* The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, v. 62, n. 5, p. 600-10, May 2010.

WOLFE, F.; ROSS, K.; ANDERSON, J. *et al.* The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. **Arthritis Rheum**, v. 38, n. 1, p. 19-28, Jan 1995.

WOLFE, F.; SMYTHE, H. A.; YUNUS, M. B. *et al.* The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. **Arthritis Rheum**, v. 33, n. 2, p. 160-72, Feb 1990.

WRIGHT, L. J.; SCHUR, E.; NOONAN, C. *et al.* Chronic pain, overweight, and obesity: findings from a community-based twin registry. **J Pain**, v. 11, n. 7, p. 628-35, Jul 2010.

XIAO, Y.; HAYNES, W. L.; MICHALEK, J. E. *et al.* Elevated serum high-sensitivity C-reactive protein levels in fibromyalgia syndrome patients correlate with body mass index, interleukin-6, interleukin-8, erythrocyte sedimentation rate. **Rheumatol Int**, v. 33, n. 5, p. 1259-64, May 2013.

YOO, J. J.; CHO, N. H.; LIM, S. H. *et al.* Relationships between body mass index, fat mass, muscle mass, and musculoskeletal pain in community residents. **Arthritis Rheumatol**, v. 66, n. 12, p. 3511-20, Dec 2014.

YOUNGER, J.; KAPPAHN, K.; BRENNAN, K. *et al.* Association of Leptin with Body Pain in Women. **J Womens Health (Larchmt)**, v. 25, n. 7, p. 752-60, Jul 2016.

YUNUS, M. B. A comprehensive medical evaluation of patients with fibromyalgia syndrome. **Rheum Dis Clin North Am**, v. 28, n. 2, p. 201-17, v-vi, May 2002.

ZHANG, Z.; CHERRYHOLMES, G.; MAO, A. *et al.* High plasma levels of MCP-1 and eotaxin provide evidence for an immunological basis of fibromyalgia. **Exp Biol Med (Maywood)**, v. 233, n. 9, p. 1171-80, Sep 2008.

APÊNDICES

APÊNDICE 1
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, COMPOSIÇÃO CORPORAL E DOSAGENS
SÉRICAS DOS GRUPOS DE PARTICIPANTES

APÊNDICE 1 – DADOS DOS GRUPOS DO ESTUDO – LEGENDAS

ID –	IDENTIFICAÇÃO EM CÓDIGO DO PARTICIPANTE
IMC –	ÍNDICE DE MASSA CORPORAL
TP –	NÚMERO DE <i>TENDER POINTS</i>
LIMIAR –	LIMIAR DE DOR PELO DOLORÍMETRO
PHQ-9 –	<i>PATIENT HEALTH QUESTIONNAIRE – 9</i>
CA –	CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL
PESO TEC –	PESO TECIDUAL EM QUILOS ESTIMADO PELA COMPOSIÇÃO CORPORAL POR DXA
% MG –	PORCENTAGEM DE MASSA GORDA ESTIMADA PELA COMPOSIÇÃO CORPORAL POR DXA
MG –	MASSA GORDA EM QUILOS ESTIMADA PELA COMPOSIÇÃO CORPORAL POR DXA
% MM -	PORCENTAGEM DE MASSA MAGRA ESTIMADA PELA COMPOSIÇÃO CORPORAL POR DXA
MM –	MASSA MAGRA EM QUILOS ESTIMADA PELA COMPOSIÇÃO CORPORAL POR DXA
FIQ –	<i>FIBROMYALGIA IMPACT QUESTIONNAIRE</i>
Lep –	LEPTINA SÉRICA
Lep index -	LEPTINA INDEXADA PELA MASSA GORDA
Adipo –	ADIPONECTINA SÉRICA
Adipo index –	ADIPONECTINA INDEXADA PELA MASSA GORDA
MCP-1 -	<i>MONOCYTE CHEMOATTRACTANT PROTEIN-1</i>
PCR –	PROTEÍNA C REATIVA

GRUPO COM FIBROMIALGIA E SOBREPESO OBESIDADE CLASSE I

ID	IDADE	IMC	TP	LIMIAR	PHQ-9	FIQ	PESO TEC	CA	% MG	MG (kg)	%MM	MM (kg)	Lep	Lep index	Adipo	Adipo index	MCP-1	PCR
FM-S 02	39	29,15	15	2,93	14	32,72	78,07	105,4	49,40	38,58	50,58	39,49	6800	176,26	15100	391,40	994	0,09
FM-S 03	60	30,7	17	3,6	10	78,22	71,32	100,2	50,30	35,85	49,73	35,46	4800	133,88	8300	231,50	670	0,2
FM-S 04	58	27,83	15	3,33	17	81,15	65,78	100,5	46,50	30,62	53,45	35,16	4200	137,17	15700	512,74	304	0,2
FM-S 05	59	29,56	18	3	13	73,68	58,84	99,8	40,40	23,77	59,60	35,06	10200	429,09	11700	492,20	346	0,2
FM-S 06	60	30,62	18	2,96	5	38,15	72,23	102,5	43,40	31,34	56,60	40,88	15600	497,70	10600	338,18	284	0,13
FM-S 07	53	31,46	17	1,9	24	82,96	67,15	101	56,20	37,70	43,85	29,44	18500	490,68	6100	161,79	532	1,64
FM-S 09	43	26,79	16	2,6	16	62,35	64,49	96,5	37,70	24,33	62,27	40,16	15800	649,32	10600	435,62	346	0,2
FM-S 12	52	25,62	12	3,9	17	62,19	67,52	94,4	43,70	29,48	56,34	38,04	9800	332,46	14800	502,09	244	0,36
FM-S 14	41	27,03	18	1,83	14	87,54	68,69	97,5	47,30	32,49	52,70	36,20	9600	295,48	1500	46,17	730	0,2
FM-S 15	56	28,96	18	3,5	6	76,05	68,47	95	45,80	31,38	54,17	37,09	10100	321,83	17500	557,63	332	0,24
FM-S 18	52	26,77	17	2,73	23	76,63	61,53	97,5	38,50	23,71	61,46	37,81	3600	151,82	39200	1653,17	370	0,09
FM-S 19	58	31,04	16	3,23	25	83,77	73,56	105	41,70	30,64	58,34	42,92	24500	799,50	10100	329,59	336	0,19
FM-S 21	53	32,42	12	3,3	17	65,34	88,86	110	42,00	37,36	57,96	51,50	25800	690,58	9800	262,31	620	0,39
FM-S 22	45	30,45	15	3,27	13	86,66	67,85	95,2	42,30	28,70	57,70	39,15	9900	344,92	9300	324,02	330	0,93
FM-S 23	47	28,67	18	2,8	16	61,54	65,95	93	39,30	25,52	59,79	39,43	2210	86,60	17800	697,52	348	0,09
FM-S 25	57	30,13	17	2,86	19	87,1	67,97	101,5	45,50	30,96	54,45	37,01	5800	187,35	14500	468,38	356	1,04
FM-S 26	44	31,23	16	2,73	12	57,72	73,20	102	45,30	33,19	54,66	40,01	18100	545,43	14800	445,98	298	0,2
FM-S 27	42	27,53	18	1,93	25	90,51	62,11	90,5	43,30	26,88	56,72	35,23	15400	572,92	16200	602,68	344	0,09
FM-S 28	35	29,64	18	2,33	16	84,15	70,16	100	45,10	31,65	54,89	38,51	30800	973,21	16800	530,84	360	1,1
FM-S 29	48	27,21	17	3,03	15	80	69,99	92	44,80	31,34	55,23	38,66	9000	287,21	38500	1228,62	552	0,42
FM-S 31	50	34,88	18	2,66	16	87,49	76,87	110	51,90	39,92	48,06	36,94	30100	753,93	27700	693,82	264	1,04
FM-S 33	48	28,4	17	2,4	18	68,24	60,61	92	37,60	22,76	62,44	37,84	11500	505,18	25900	1137,76	538	0,92
FM-S 35	47	29,11	18	3,5	24	83,87	62,35	97,1	39,60	24,69	60,40	37,66	25500	1032,72	17800	720,88	374	0,39
FM-S 36	55	27,19	18	2,3	21	87,33	64,85	94,1	43,20	27,98	56,85	36,86	11200	400,26	16800	600,39	314	0,29
FM-S 46	50	31,2	17	3,3	13	87,18	73,48	106,5	43,50	31,96	56,50	41,52	25900	810,31	6300	197,10	536	0,11
FM-S 48	51	31,78	12	3,13	21	56,01	79,06	107	49,30	38,94	50,75	40,12	11800	303,04	5900	151,52	370	0,41
FM-S 50	54	29,77	15	2,06	4	23,85	70,26	100,5	46,30	32,53	53,69	37,72	30800	946,70	9500	292,00	390	0,09

GRUPO COM FIBROMIALGIA E EUTROFIA

ID	IDADE	IMC	TP	LIMAR	PHQ-9	FIQ	CA	PESO TEC	% MG	MG (kg)	%MM	MM (kg)	Lep	Lep index	Adip	Adip index	MCP-1	PCR
FM-EU 01	47	23,87	16	1,93	10	65,1	87,70	62,68	39,10	24,49	60,93	38,19	1500	61,25	6000	245,01	792	0,09
FM-EU 10	50	23,06	17	2,9	7	57,72	87,60	51,13	34,10	17,46	65,86	33,67	16800	962,25	9800	561,32	592	0,13
FM-EU 13	49	24,57	18	2,56	22	81,91	92,50	59,99	35,90	21,52	64,12	38,47	1800	83,63	12800	594,69	368	0,44
FM-EU 16	33	24,05	18	1,8	23	88,9	84,90	61,49	42,40	26,10	57,56	35,40	3600	137,95	12600	482,81	638	0,88
FM-EU 17	43	24,75	18	5,73	26	89,05	92,50	56,35	35,20	19,83	64,81	36,52	3800	191,65	17800	897,72	250	0,27
FM-EU 24	36	20,42	18	2,03	23	88,96	77,00	50,25	32,30	16,25	67,66	34,00	4600	283,11	39200	2412,60	240	0,09
FM-EU 30	33	22,27	14	2,1	15	57,48	83,40	52,47	31,50	16,55	68,47	35,93	17800	1075,72	17700	1069,68	690	0,45
FM-EU 32	57	24,86	13	2,67	11	49,16	91,50	58,65	39,40	23,11	60,59	35,54	18900	817,69	22200	960,46	210	0,09
FM-EU 34	36	20,51	16	3,1	24	74	69,00	45,59	21,50	9,79	78,52	35,80	17100	1746,32	20800	2124,18	330	0,2
FM-EU 37	46	22,7	15	3,13	17	83,58	83,00	48,00	27,20	13,07	72,77	34,93	9700	742,27	26300	2012,55	378	0,09
FM-EU 38	40	21,54	17	2,56	12	60,95	86,50	57,20	36,80	21,04	63,23	36,17	9100	432,59	39500	1877,73	536	0,09
FM-EU 39	56	24,09	11	3,56	18	79,99	88,00	54,82	31,60	17,35	68,35	37,47	1600	92,23	41700	2403,74	378	0,15
FM-EU 40	52	19,56	13	4,3	9	30,24	69,00	42,61	28,70	12,25	71,26	30,36	4000	326,64	6200	506,29	338	0,09
FM-EU 41	48	23,83	16	3,1	17	66,91	94,00	60,79	39,80	24,20	60,20	36,59	33600	1388,72	10100	417,44	296	0,25
FM-EU 42	53	20,97	17	2,83	23	91,71	83,00	54,49	33,40	18,23	66,56	36,27	7900	433,47	15900	872,43	534	0,09
FM-EU 43	46	23,03	15	4,73	12	43,43	83,80	56,48	37,00	20,89	63,01	35,59	17500	837,64	14900	713,19	644	0,09
FM-EU 44	55	23,84	16	2,86	13	84,7	88,00	57,39	33,00	18,91	67,05	38,48	21800	1152,65	18100	957,01	390	0,17
FM-EU 45	55	22,83	15	2,83	17	72,33	90,00	50,82	40,10	20,40	59,86	30,42	4800	235,34	8800	431,46	334	0,1
FM-EU 47	47	24,4	12	3,53	11	46,67	84,50	56,77	32,60	18,50	67,41	38,27	8000	432,39	7000	378,34	270	0,25
FM-EU 49	26	19,26	17	1,9	15	61,81	77,00	50,68	25,20	12,78	74,78	37,90	9600	751,06	14900	1165,70	206	0,09
FM-EU 51	58	24,99	15	2,96	10	45,43	87,50	59,47	33,30	19,78	66,74	39,69	9300	470,20	35200	1779,67	496	0,09
FM-EU 52	34	21,32	18	2,73	23	85,19	82,00	45,79	36,50	16,71	63,52	29,09	9200	550,73	8000	478,90	760	0,09
FM-EU 53	39	24,2	17	2,2	22	83,82	91,00	51,64	42,10	21,71	57,95	29,92	11300	520,43	5500	253,30	900	0,09

GRUPO CONTROLE COM SOBREPESO/OBESIDADE CLASSE I

ID	IDADE	IMC	TP	LIMIAR	PHQ-9	CA	PESO TEC	% MG	MG (kg)	%MM	MM (kg)	FIQ	Lep	Lep index	Adipo	Adipo index	MCP-1	PCR
C-S 01	51	27,08	7	5,1	1	93,40	67,27	41,80	28,12	58,20	39,15	2,00	10810	384,48	39200	1394,22	684	0,09
C-S 04	33	26,63	0	4	3	93,90	66,50	45,60	30,34	54,38	36,16	5,00	24012	791,43	19100	629,53	344	0,36
C-S 06	33	30,49	0	4,2	4	102,00	63,69	48,10	30,62	51,93	33,08	0,33	23920	781,29	13100	427,88	592	0,09
C-S 08	54	26,85	3	8,9	0	99,00	72,10	36,10	26,04	63,88	46,06	13,43	15272	586,48	22000	844,85	668	0,09
C-S 10	53	27,9	13	3,1	13	94,50	56,46	48,30	27,25	51,74	29,21	45,32	50462	1852,16	16900	620,30	390	0,37
C-S 11	36	25,11	6	4,7	3	93,50	70,19	41,40	29,08	58,57	41,11	19,76	12282	422,42	27800	956,15	332	0,1
C-S 14	31	29,3	10	5,06	4	97,90	73,09	43,30	31,67	56,67	41,42	24,17	13984	441,50	12800	404,12	238	0,52
C-S 20	57	29,46	6	4,7	0	88,50	67,70	51,60	34,91	48,43	32,79	0,10	39836	1140,97	14800	423,90	296	0,12
C-S 24	55	25,03	1	8	3	90,00	63,98	43,60	27,90	56,39	36,08	1,00	26220	939,75	10500	376,33	368	0,15
C-S 27	47	29,52	11	4,3	6	95,00	72,62	50,90	36,95	49,11	35,67	0,00	26956	729,47	10500	284,14	196	0,17
C-S 30	54	31,28	4	5	0	104,00	78,60	47,30	37,15	52,73	41,45	3,00	33488	901,38	7425	199,85	224	1,3
C-S 31	58	26,31	6	4,2	6	89,80	61,27	41,20	25,24	58,81	36,03	1,43	19918	789,18	8250	326,88	1002	0,14
C-S 32	50	25,43	1	6,87	2	91,20	68,18	38,10	26,01	61,86	42,18	2,00	14812	569,58	18700	719,09	730	0,09
C-S 33	47	26,76	7	4,7	2	87,50	63,31	43,10	27,30	56,88	36,02	0,67	22310	817,25	15800	578,78	334	0,09
C-S 34	43	29,59	2	5,3	0	98,70	67,41	49,70	33,48	50,33	33,93	3,00	36478	1089,51	18500	552,55	714	0,23
C-S 40	57	32,95	0	9,2	0	109,00	87,30	44,10	38,48	55,93	48,83	10,00	29118	756,78	10200	265,10	1140	0,41
C-S 42	58	30,33	6	5,43	0	104,00	76,15	43,40	33,03	56,62	43,12	0,33	19688	596,01	36720	1111,62	260	0,8
C-S 43	53	29,33	0	4,96	0	98,50	77,78	46,10	35,84	53,92	41,93	1,00	21620	603,17	11550	322,23	1260	0,13
C-S 44	52	25,74	4	9,23	6	87,00	72,02	34,90	25,14	65,09	46,88	28,52	9430	375,10	10790	429,20	760	0,09
C-S 45	60	29,31	14	6,13	3	97,50	68,60	42,90	29,41	57,13	39,19	15,00	26082	886,75	12870	437,56	740	0,59
C-S 46	56	27,83	1	10	0	96,00	74,38	41,30	30,73	58,68	43,65	3,43	19090	621,16	13200	429,51	520	0,09
C-S 47	54	32,2	5	7,36	1	106,50	82,64	48,90	40,42	51,09	42,22	14,63	22172	548,49	26700	660,50	640	0,23
C-S 48	57	30,14	4	8,4	12	102,50	68,53	44,60	30,57	55,40	37,97	37,72	22494	735,94	15680	513,01	600	0,29
C-S 49	56	32,68	8	6,7	5	106,00	80,91	50,80	41,07	49,24	39,84	6,43	37490	912,79	17350	422,43	840	0,6
C-S 50	43	25	10	7,47	3	85,00	59,67	47,90	28,60	52,07	31,07	9,43	19642	686,78	24750	865,38	580	0,21

GRUPO CONTROL EUTRÓFICO

ID	IDADE	IMC	TP	LIMIAR	PHQ-9	CA	PESO TEC	% MG	MG (kg)	%MM	MM (kg)	FIQ	Lep	Lep index	Adipo	Adipo index	MCP-1	PCR
C-EU 02	31	23,11	4	5	2	83	63,28	32,3	20,44	67,7	42,8	3	10626	519,81	17500	856,08	528	0,17
C-EU 03	23	19,27	1	4,56	3	70,4	47,77	33	15,76	67,0	32,0	6,43	8740	554,67	19000	1205,81	258	0,09
C-EU 05	28	22,13	9	2,63	4	83	55,32	38,2	21,12	61,8	34,2	9,86	20240	958,24	6300	298,27	402	0,83
C-EU 07	58	24,57	6	5,64	1	86	55,46	36	19,98	64,0	35,5	14,15	5060	253,28	22200	1111,22	298	0,09
C-EU 09	44	24,66	13	3,1	10	87,8	54,39	38,4	20,86	61,6	33,5	19,93	15502	743,04	17500	838,81	350	0,17
C-EU 12	28	21,77	0	3,6	0	72	52,27	32,4	16,92	67,6	35,4	0	4876	288,21	5900	348,74	576	0,09
C-EU 13	29	23,03	8	5,83	15	84,8	62,24	37,6	23,43	62,4	38,8	43,66	8878	378,90	8800	375,57	336	0,09
C-EU 15	40	19,22	0	6,43	3	77,5	47,92	22,1	10,59	77,9	37,3	11,33	3588	338,97	17800	1681,62	336	0,09
C-EU 16	57	20,85	12	5,6	6	82,5	53,93	29,6	15,99	70,4	37,9	16,43	5612	351,01	11500	719,29	220	0,09
C-EU 17	32	23,79	2	5,2	6	81,5	58,00	34,5	19,99	65,5	38,0	17,42	5014	250,89	8300	415,31	194	0,09
C-EU 18	47	23,69	8	3,36	12	88,5	66,57	41,1	27,34	58,9	39,2	34,05	23138	846,43	8800	321,92	820	0,29
C-EU 19	55	24,44	1	7,4	1	96,6	59,24	35	20,73	65,0	38,5	5	26542	1280,43	16200	781,51	244	0,25
C-EU 21	51	24,58	9	4,8	19	86,5	57,69	38,9	22,43	61,1	35,3	33,83	14122	629,58	800	35,66	320	0,35
C-EU 22	47	22,5	1	7,6	5	93,5	59,77	36,1	21,58	63,9	38,2	0,66	19550	905,93	10300	477,29	250	0,15
C-EU 23	47	21	0	6,23	2	84	51,87	32,9	17,08	67,1	34,8	9,43	7176	420,17	6000	351,31	264	0,09
C-EU 25	45	24,3	1	3,4	0	92	61,33	44,3	27,16	55,7	34,2	0	25346	933,14	12700	467,56	270	0,27
C-EU 26	46	23,63	3	4,6	4	93,5	64,72	35,5	22,95	64,5	41,8	9,86	14628	637,52	8800	383,53	528	0,09
C-EU 28	41	23,9	9	3,9	3	86	58,63	37,6	22,05	62,4	36,6	30,86	9338	423,55	14220	644,99	252	0,45
C-EU 29	46	22,07	0	3,2	0	80,5	53,52	31,7	16,99	68,3	36,5	0	15732	925,96	17920	1054,74	278	0,09
C-EU 35	44	22,3	0	9,8	1	87,5	51,14	40,5	20,69	59,5	30,4	6	19458	940,27	17800	860,15	276	0,09
C-EU 36	50	24,82	4	3,6	1	94,5	64,80	41,6	26,96	58,4	37,8	0	16376	607,46	17900	664,00	698	0,1
C-EU 37	50	23,97	4	4,3	9	84,3	56,05	41,1	23,02	58,9	33,0	7,53	19596	851,22	15800	686,33	276	1,52
C-EU 38	60	19,74	4	2,7	2	77,5	50,54	22,1	11,17	77,9	39,4	1	3726	333,54	17900	1602,36	344	2,6
C-EU 39	55	21,95	4	3,96	1	82,5	53,19	29,2	15,56	70,7	37,6	1	4968	319,30	16800	1079,76	1100	0,09
C-EU 41	55	20,9	4	3,66	1	79,5	55,98	33,7	18,86	66,3	37,1	3	10396	551,10	13900	736,85	480	0,17

APÊNDICE 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: “AVALIAÇÃO NUTRICIONAL E PERFIL METABÓLICO-HORMONAL EM PACIENTES COM FIBROMIALGIA”

Investigador: Eduardo dos Santos Paiva

Co-investigadores:

Aline Andretta²

Márcia Maria Marques Teles Lobo³

Renata Costa de Miranda³

Orientadores:

Prof. César Luiz Boguszewski

Disciplina de Endocrinologia UFPR

Prof. Dra. Maria Eliana M. Schieferdeker

Departamento de Nutrição – UFPR

Prof. Dra. Regina Maria Vilela

Departamento de Nutrição – UFPR

Local da Pesquisa: Departamento de Clínica Médica, HC-UFPR

Endereço e telefone (celular): Rua General Carneiro, 181 – décimo andar.
Curitiba, Paraná. Telefone: 41-3360-1050 e 41-9155-1998

PROPÓSITO DA INFORMAÇÃO AO PACIENTE E DOCUMENTO DE CONSENTIMENTO

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa, coordenada por um profissional de saúde agora denominado pesquisador. Para poder participar, é necessário que você leia este documento com atenção. Ele pode conter palavras

que você não entende. Por favor, peça aos responsáveis pelo estudo para explicar qualquer palavra ou procedimento que você não entenda claramente.

O propósito deste documento é dar a você as informações sobre a pesquisa e, se assinado, dará a sua permissão para participar no estudo. O documento descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e eventuais riscos ou desconfortos caso queira participar. Você só deve participar do estudo se você quiser. Você pode se recusar a participar ou se retirar deste estudo a qualquer momento.

INTRODUÇÃO

A Fibromialgia (FM) é uma síndrome clínica caracterizada por dor muscular no corpo todo e dor na palpação da musculatura. Além disso, sintomas comuns na fibromialgia incluem o sono que não restaura a energia, cansaço, alterações de concentração e memória, dores abdominais, tonturas e alterações no humor, como irritabilidade e depressão. Esta síndrome afeta cerca de 1 a 2 % da população no Brasil, principalmente mulheres entre 30 a 50 anos.

Acha-se que a fibromialgia é causada por um aumento da sensibilidade à dor em todo o corpo. Ainda não se sabe por que isso acontece, ou o motivo da síndrome ser mais comum em mulheres. Mas se sabe que a paciente com fibromialgia sente mais dor do que a população em geral.

Observa-se que muitas vezes as pessoas com fibromialgia também tem um problema de excesso de peso, como sobrepeso ou mesmo obesidade.

Alguns estudos têm mostrado que pessoas com obesidade também sentem mais dor do que a população geral. Pensava-se que isso estava relacionado com a sobrecarga do peso sobre os músculos e articulações, e isso em parte é verdade.

Mas também foi visto que o tecido adiposo, ou a gordura do corpo, não é somente um depósito de gordura, mas também produz substâncias que agem em vários lugares do corpo. Estas substâncias são chamadas adipocinas, e apresentam diversas ações na manutenção do peso corporal e nos mecanismos de fome.

Evidências recentes mostram que as essas adipocinas também apresentam uma ação em aumentar a percepção da dor, e que nas pacientes com fibromialgia e excesso de peso, estas substâncias poderiam estar contribuindo para uma maior sensibilidade à dor.

Não existem estudos até o momento correlacionando os níveis sanguíneos de adipocinas com a gravidade dos sintomas da fibromialgia e esta é a finalidade deste estudo. Além disso, serão feitos uma avaliação nutricional completa e do gasto de energia em pacientes com fibromialgia.

PROPÓSITO DO ESTUDO

O objetivo deste estudo é estudar como o peso e o tecido adiposo do corpo (gordura) influenciam os sintomas em pacientes com fibromialgia. Este estudo será dividido em sete partes, que serão detalhadas no item “procedimentos”.

- 1) Um exame físico completo e medida da sensibilidade à dor.
- 2) Entrevistas alimentares, da atividade física, da condição socioeconômica, do consumo de álcool.e preenchimento de questionários sobre a fibromialgia e o estado emocional
- 3) Dosagem de adipocinas no sangue
- 4) Um exame do gasto de energia do corpo
- 5) A medida da quantidade de gordura e de músculo do corpo
- 6) Medidas detalhadas do corpo
- 7) Medidas da força das pernas e dos braços
- 8) Dosagem de antioxidante na saliva

SELEÇÃO

Inclusão – Serão incluídas neste estudo pacientes do sexo feminino com fibromialgia diagnosticadas pelos critérios do Colégio Americano de Reumatologia, de 18 a 65 anos de idade. Pacientes que apresentem depressão ou ansiedade

detectada pelo PHQ-9 (um dos questionários utilizados no estudo), poderão participar, desde que o tratamento esteja estável há três meses.

Exclusão – Não serão incluídas no estudo pacientes que: modificaram qualquer medicação nas últimas quatro semanas ou que estejam em uso de corticosteroides ou agentes anti-citocinas (medicações que baixam a imunidade), que sejam portadores de diabetes, compensado ou não, outras doenças endócrinas não compensadas (como hipotireoidismo), que apresentaram doenças infecciosas nas últimas quatro semanas, que apresentam doença neurológica desmielinizante (como esclerose múltipla), neuropatia periféricas, doença articular inflamatória (como artrites) ou doença autoimune sistêmica (como lúpus), que apresentam doença cardiovascular grave (doença das coronárias ou acidente vascular cerebral), que apresentaram câncer maligno no último ano, que apresentam doença psiquiátrica grave (abuso de substâncias, esquizofrenia, psicoses) e que estejam gestantes ou amamentando. Pacientes que receberam terapias de infiltração de pontos-gatilho ou por reumatismo de partes moles nos últimos três meses também serão excluídas. Anti-inflamatórios não hormonais terão que ser suspensos 48 horas antes da coleta de amostras e todas as outras medicações devem estar estáveis por no mínimo 30 dias.

PROCEDIMENTOS

O estudo será feito em dois dias diferentes: o primeiro dia no ambulatório de fibromialgia e dez a quinze dias depois, na unidade metabólica e no SEMPR - Serviço de Endocrinologia e Metabologia da UFPR. Todos os locais são dentro ou ao lado do Hospital de Clínicas da UFPR.

1) Quais serão os procedimentos no primeiro dia, no ambulatório de fibromialgia? Quais os riscos e desconfortos que eu posso ter?

- a) Um exame físico completo – além do exame médico habitual, com medição de seu peso e altura, haverá o exame dos pontos dolorosos da fibromialgia, com a palpação manual. Em um ponto no ombro direito, será usado um aparelho chamado algômetro, que consiste em um relógio com um suporte que será apertado contra a pele, para medir a intensidade da dor.

- b) Preenchimento de questionários - você irá preencher dois questionários: um sobre fibromialgia e outro para pesquisar a presença de depressão.
- c) Entrevista alimentar - Será feita uma entrevista detalhada sobre seus hábitos de alimentação e sobre o que você comeu no último dia. Você também levará uma ficha para preencher em casa, sobre sua alimentação durante três dias. Neste momento, você também receberá a orientação sobre os outros procedimentos que acontecerão no segundo dia, quando você voltar. Não haverá riscos ou desconforto nesta fase.
- d) Entrevista sobre atividade física, condição socioeconômica e consumo de álcool – Serão feitas perguntas a respeito da sua atividade física durante o trabalho, no lazer e na prática de esportes. Você será perguntado sobre seu nível de escolaridade, renda familiar e de itens que você possui em casa. Além disto, também irão lhe perguntar sobre o consumo de bebidas que contenham álcool, a frequências que isto ocorre, a quantidade e os tipos de bebidas.

Estes são procedimentos sem risco, mas nos quais pode haver desconforto na forma de dor, especialmente em pacientes com fibromialgia. A compressão dos pontos dolorosos da fibromialgia e do ombro direito com o algômetro.

2) Quais serão os procedimentos no segundo dia, na Unidade Metabólica?
Quais os riscos e desconfortos que eu posso ter?

- 1) Dosagem de adipocinas no sangue - após jejum de 12 horas, será colhido uma amostra de sangue para a dosagem das adipocinas.

Não há risco para este procedimento, mas há o desconforto relacionado com a coleta de sangue.

- 2) Dosagem de Glutathione (antioxidante) na saliva – após mesmo tempo de jejum será coletada saliva para dosagem de antioxidantes.

Este procedimento não oferece risco, mas poderá haver algum constrangimento relacionado com o depósito de saliva em um frasco.

- 3) A verificação do gasto de energia do corpo será feito com o um método chamado calorimetria. Ainda em jejum e repouso prévio de 30 minutos, você ficará deitada de costas, confortavelmente e sobre sua cabeça será colocado um equipamento transparente com entrada de ar. A temperatura da sala será mantida a 25° C, com pouca iluminação. O exame ocorrerá num tempo mínimo de 30 minutos e máximo de 35 minutos. Neste intervalo, você deverá ficar deitado e acordado.

Este é um procedimento sem riscos, mas pode haver desconforto pelo jejum de 12 horas e por ficar imóvel em ambiente escuro por 30 a 35 minutos com um equipamento sobre a cabeça.

- 4) Medida da quantidade de gordura e de músculo do corpo - este procedimento será feito com dois exames: um exame chamado bioimpedância, no qual você permanecerá deitada, por 10 minutos, sem sapatos, meias, relógios ou adornos de metal. Serão colocados adesivos com na mão e pé direitos. O outro exame é a DXA, onde você ficará deitada por cerca de 20 minutos em outra máquina, e um braço móvel passará sobre seu corpo medindo a porcentagem de músculo, gordura e osso.

Estes são procedimentos sem riscos e sem desconforto.

- 5) Medida detalhada do corpo – você será pesada e medida, e vários pontos do seu corpo serão medidos com fita métrica. Haverá o exame da prega da pele do braço com um medidor em forma de pinça chamado adipômetro.

Este é um procedimento sem riscos, mas poderá haver desconforto em forma de dor com o pinçamento da pele

- 6) Medidas da força de pernas e dos braços

Estes testes serão realizados após um pequeno lanche. Para a força das pernas, será aplicado o teste de caminhada de 6 minutos, que consiste em medir a distância máxima que a pessoa pode andar em 6 minutos. Este teste é realizado em um corredor com superfície plana e firme.

Para a avaliação da força dos braços será utilizado um equipamento que será apertado com a mão dominante, e medido a força do aperto por meio do dinamômetro de mão marca Jamar, modelo manual.

Não há riscos nestes procedimentos. Na caminhada de seis minutos, pode haver desconforto por cansaço e dores nas pernas.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA:

Sua decisão em participar deste estudo é voluntária. Você pode decidir não participar no estudo. Uma vez que você decidiu participar do estudo, você pode retirar seu consentimento e participação a qualquer momento. Se você decidir não continuar no estudo e retirar sua participação, você não perderá qualquer benefício ao qual você tem direito.

CUSTOS

Não haverá nenhum custo a você relacionado aos procedimentos previstos no estudo.

PAGAMENTO PELA PARTICIPAÇÃO

Sua participação é voluntária, portanto você não será pago por sua participação neste estudo.

PERMISSÃO PARA REVISÃO DE REGISTROS, CONFIDENCIALIDADE E ACESSO AOS REGISTROS:

O Investigador responsável pelo estudo e equipe irá coletar informações sobre você. Em todos esses registros um código substituirá seu nome. Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial. Os dados coletados serão usados para a avaliação do estudo, membros das Autoridades de Saúde ou do Comitê de Ética, podem revisar os dados fornecidos. Os dados também podem ser usados em

publicações científicas sobre o assunto pesquisado. Porém, sua identidade não será revelada em qualquer circunstância.

Você tem direito de acesso aos seus dados. Você pode discutir esta questão mais adiante com seu médico do estudo.

CONTATO PARA PERGUNTAS

Se você ou seus parentes tiver (em) alguma dúvida com relação ao estudo, direitos do paciente, ou no caso de danos relacionados ao estudo, você deve contatar o Investigador do estudo ou sua equipe – Eduardo dos Santos Paiva – 41-3363-0348/41-9155-1998. Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone: 3360-1896. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO DO PACIENTE:

Eu li e discuti com o investigador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que eu posso interromper minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito

Eu entendi a informação apresentada neste termo de consentimento. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas. Eu receberei uma cópia assinada e datada deste Documento de Consentimento Informado.

NOME DO PACIENTE	ASSINATURA	DATA
------------------	------------	------

NOME DO INVESTIGADOR (Pessoa que aplicou o TCLE)	ASSINATURA	DATA
---	------------	------

ANEXOS

ANEXO 1
CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DE FIBROMIALGIA DO COLÉGIO
AMERICANO DE REUMATOLOGIA 1990

Critérios de 1990 do *American College of Rheumatology* para a classificação de fibromialgia:

1. História de dor generalizada.

Definição: A dor é considerada generalizada quando todos os seguintes estão presentes: dor no lado esquerdo do corpo, dor no lado direito do corpo, dor acima da cintura e dor abaixo da cintura. Além disso dor no esqueleto axial (coluna cervical ou tórax anterior ou coluna dorsal ou coluna lombar),

2. Dor à palpação digital de 11 de 18 pontos dolorosos (*tender points*) pré-determinados (em pares) - FIGURA

Occipitais: inserção da musculatura suboccipital.

Cervicais baixos: aspecto anterior dos espaços intertransversais ao nível C5-C7.

Trapézios: no ponto médio da borda superior.

Supraespinhosos: na origem muscular, acima da espinha da escápula perto da borá medial da mesma.

Segunda costela: nas segundas junções costocondrais.

Epicôndilos laterais: dois centímetros distais dos epicôndilos.

Glúteos: no quadrando súpero-externo das nádegas.

Trocânteres maiores: posterior à eminência trocantérica.

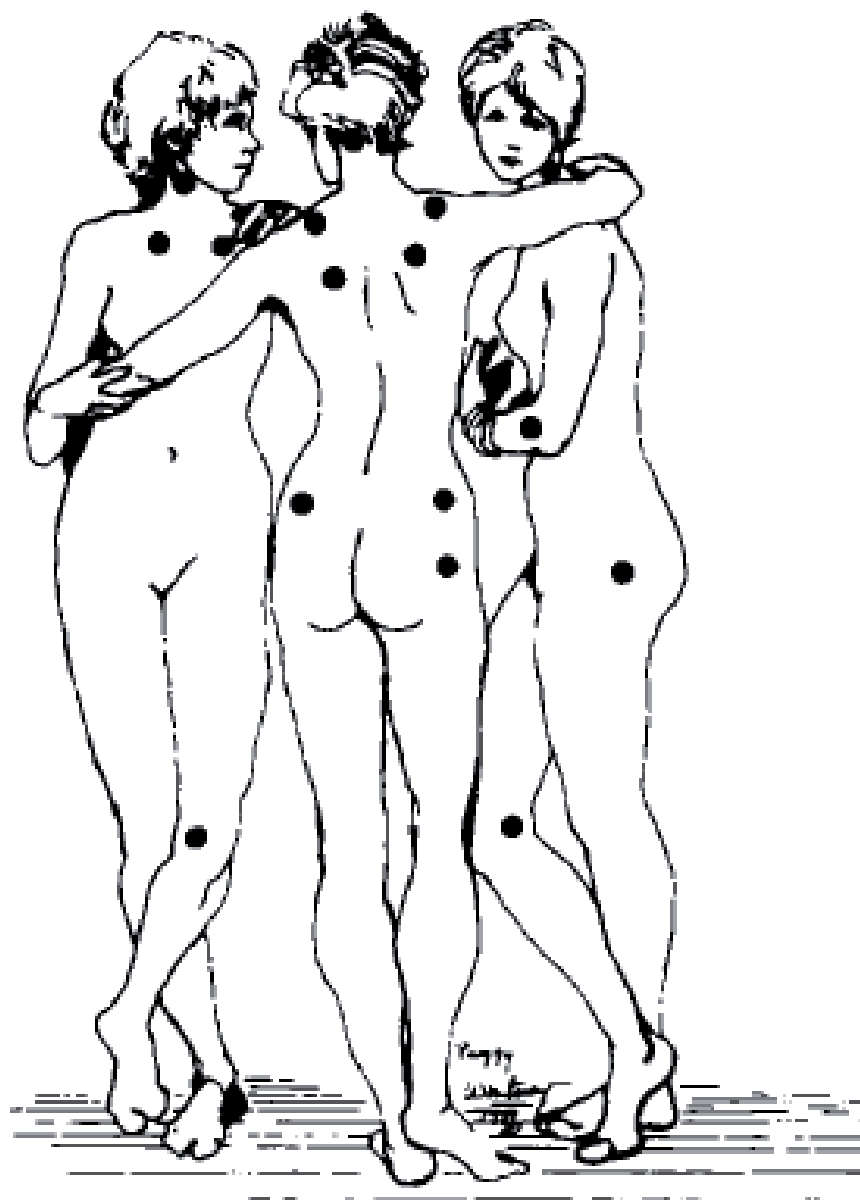
Joelhos: no coxim gorduroso medial junto à linha articular.

A palpação digital deve ser feita com uma força aproximada de quatro quilos. Para ser considerado positivo, o paciente deve afirmar que a palpação é dolorosa.

Para a classificação como fibromialgia, os pacientes devem satisfazer os dois critérios acima. A dor generalizada deve estar presente há pelo menos três meses. A presença de outra doença não exclui o diagnóstico de fibromialgia.

Adaptado de Wolfe et al. 1990, Arthritis Rheum **33**(2):160-72.

As Três Graças” – Pontos dolorosos (*tender points*) da fibromialgia pelos critérios de 1990.



ANEXO 2
QUESTIONÁRIO DE IMPACTO DA FIBROMIALGIA
(*FIBROMYALGIA IMPACT QUESTIONNAIRE*)

FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire)

Nome: _____ DATA: _____

	Sempre	Na maioria das vezes	De vez em quando	Nunca
1) Com que frequência você consegue:				
a. Fazer compras	0	1	2	3
b. Lavar roupa	0	1	2	3
c. Cozinhar	0	1	2	3
d. Lavar louça	0	1	2	3
e. Limpar a casa (varrer, passar pano, etc...)	0	1	2	3
f. Arrumar a cama	0	1	2	3
g. Andar várias quadras	0	1	2	3
h. Visitar parentes ou amigos	0	1	2	3
i. Cuidar do quintal ou jardim	0	1	2	3
j. Dirigir carro ou andar de ônibus	0	1	2	3

2. Nos sete dias da semana passada, quantos dias você se sentiu bem?

0 1 2 3 4 5 6 7

3. Por causa da fibromialgia, quantos dias você faltou ao trabalho (ou deixou de trabalhar, se você trabalha em casa) na semana passada?

0 1 2 3 4 5 6 7

Nos últimos sete dias:

4. Quanto a fibromialgia interferiu na sua capacidade de fazer seu serviço:

0 ____ 1 ____ 2 ____ 3 ____ 4 ____ 5 ____ 6 ____ 7 ____ 8 ____ 9 ____ 10

Não interferiu

Atrapalhou muito

5. Quanta dor você sentiu?

0 ____ 1 ____ 2 ____ 3 ____ 4 ____ 5 ____ 6 ____ 7 ____ 8 ____ 9 ____ 10

Nenhuma

Muita dor

6. Você sentiu cansaço?

0 ____ 1 ____ 2 ____ 3 ____ 4 ____ 5 ____ 6 ____ 7 ____ 8 ____ 9 ____ 10

Não

Sim, muito

7. Como você se sentiu ao se levantar de manhã?

0 ____ 1 ____ 2 ____ 3 ____ 4 ____ 5 ____ 6 ____ 7 ____ 8 ____ 9 ____ 10

Descansado/a

Muito cansado/a

8. Você sentiu rigidez (ou o corpo travado)?

0 ____ 1 ____ 2 ____ 3 ____ 4 ____ 5 ____ 6 ____ 7 ____ 8 ____ 9 ____ 10

Não

Sim, muita

9. Você se sentiu nervoso/a ou ansioso/a?

0 ____ 1 ____ 2 ____ 3 ____ 4 ____ 5 ____ 6 ____ 7 ____ 8 ____ 9 ____ 10

Não, nem um pouco

Sim, muito

10. Você se sentiu deprimido/a ou desanimado/a?

0 ____ 1 ____ 2 ____ 3 ____ 4 ____ 5 ____ 6 ____ 7 ____ 8 ____ 9 ____ 10

Não, nem um pouco

Sim, muito

Adaptado de Marques et al. Rev Bras Reumatol **46**(1): 24-31

ANEXO 3
QUESTIONÁRIO DE SAÚDE DO PACIENTE-9
(PATIENT HEALTH QUESTIONNAIRE-9)

QUESTIONÁRIO SOBRE A SAÚDE DO/A PACIENTE- (PHQ-9)

Durante as últimas 2 semanas, com que frequência você foi incomodado/a por qualquer um dos problemas abaixo?

(Marque sua resposta com "✓")

	Nenhuma vez	Vários dias	Mais da metade dos dias	Quase todos os dias
1. Pouco interesse ou pouco prazer em fazer as coisas	0	1	2	3
2. Se sentir "para baixo", deprimido/a ou sem perspectiva	0	1	2	3
3. Dificuldade para pegar no sono ou permanecer dormindo, ou dormir mais do que de costume	0	1	2	3
4. Se sentir cansado/a ou com pouca energia	0	1	2	3
5. Falta de apetite ou comendo demais	0	1	2	3
6. Se sentir mal consigo mesmo/a — ou achar que você é um fracasso ou que decepcionou sua família ou você mesmo/a	0	1	2	3
7. Dificuldade para se concentrar nas coisas, como ler o jornal ou ver televisão	0	1	2	3
8. Lentidão para se movimentar ou falar, a ponto das outras pessoas perceberem? Ou o oposto — estar tão agitado/a ou irrequieto/a que você fica andando de um lado para o outro muito mais do que de costume	0	1	2	3
9. Pensar em se ferir de alguma maneira ou que seria melhor estar morto/a	0	1	2	3

FOR OFFICE CODING 0 + _____ + _____ + _____
=Total Score: _____

Se você assinalou qualquer um dos problemas, indique o grau de dificuldade que os mesmos lhe causaram para realizar seu trabalho, tomar conta das coisas em casa ou para se relacionar com as pessoas?

Nenhuma
dificuldade
☐

Alguma
dificuldade
☐

Muita
dificuldade
☐

Extrema
dificuldade
☐

Adaptado do *site Patient Health Questionnaire Screeners*, pertencente à Pfizer Co. Pode ser utilizado sem autorização prévia.

ANEXO 4
ARTIGOS PUBLICADOS

18-Nov-2016

Dear Dr. Paiva:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "SERUM LEVELS OF LEPTIN AND ADIPONECTIN AND CLINICAL PARAMETERS IN WOMEN WITH FIBROMYALGIA AND OVERWEIGHT/OBESITY" in its current form for publication in the Archives of Endocrinology and Metabolism. The comments of the reviewer(s) who reviewed your manuscript are included at the foot of this letter.

Please provide an editorial certificate of English language as required in the "Instructions for Authors", which is mandatory for publication in the AE&M.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of the Archives of Endocrinology and Metabolism, we look forward to your continued contributions to the Journal.

Sincerely,

Prof. Marcello Bronstein

Editor-in-Chief, Archives of Endocrinology and Metabolism
marcello.bronstein@endocrino.org.br

Associate Editor

Comments to the Author:

Dear author Paiva,

Congratulations for your research! It is a very interesting subject. After reviewer's considerations and my personal review, It has been accepted for publication at AE&M.

Entire Scoresheet:

Reviewer: 1

Comments:

Only two comments: The length of the article could be smaller; I would put some tables.

Reviewer: 2

Comments:

(There are no comments.)

.

SERUM LEVELS OF LEPTIN AND ADIPONECTIN AND CLINICAL PARAMETERS IN WOMEN WITH FIBROMYALGIA AND OVERWEIGHT/OBESITY

Authors

Paiva, E.S. MD¹; Andretta, A. MSc²; Batista, E.D.²; Lobo, M.M.M.T. MSc²; Miranda, R.C. MSc³; Nisihara, R. PhD⁴; Schieferdecker, M.E.M. PhD⁵; Boguszewski, C.L. MD PhD⁶

Affiliations:

1. Assistant Professor, Rheumatology. Department of Internal Medicine, Federal University of Parana. Curitiba, Brazil.
2. Nutritionist, Department of Nutrition, Federal University of Parana. Curitiba, Brazil.
3. Nutritionist, Federal University of Parana. Curitiba, Brazil; University of Rome Tor Vergata – Rome, Italy.
4. Immunopathology Lab, Hospital de Clínicas, Federal University of Parana. Curitiba, Brazil.
5. Professor, Nutrition. Department of Nutrition, Federal University of Parana. Curitiba, Brazil.
6. Professor of Endocrinology, Endocrine Division (SEMPR), Department of Internal Medicine, Federal University of Parana – Curitiba, Brazil

Corresponding author:

Eduardo S. Paiva, MD. Assistant Professor, Rheumatology. Department of Internal Medicine, Federal University of Parana. Curitiba, Brazil. Hospital de Clínicas - UFPR
Rua General Carneiro, 181. Curitiba, Parana, Brazil – 80060-900
Phone: +55-41-3360-1050 fax: 51-41-3360-1050
eduevicky@terra.com.br

Abbreviated title: Leptin in obese fibromyalgia patients

Keywords: fibromyalgia obesity leptin adiponectin

Word count: 3390

Tables: four

Article type: Original article

ABSTRACT

Introduction/Objectives: Overweight and obesity are considered to exacerbate fibromyalgia symptoms, but the role of serum adipokines levels in modulating fibromyalgia symptoms is still unclear. The objectives of this study were to evaluate the serum levels of adipokines in women with fibromyalgia with and without overweight/obesity, and to correlate the adipokines levels with clinical parameters associated with fibromyalgia and adipose tissue mass (body fat).

Methods: The study included 100 women divided into four groups: (a) fibromyalgia and overweight/obesity; (b) fibromyalgia and normal weight; (c) controls and overweight/obesity; and (d) controls and normal weight. Patients and controls were evaluated for clinical, anthropometric, and fibromyalgia-related parameters. Assessments included serum levels of leptin, adiponectin, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), and C-reactive protein (CRP). Levels of adipokines were further adjusted for fat mass.

Results: Fibromyalgia patients with overweight/obesity or normal weight had no differences in clinical parameters. Unadjusted leptin levels were lower in fibromyalgia patients than controls, a finding that was more remarkable in fibromyalgia patients with overweight/obesity. Leptin levels had no correlation with clinical parameters of fibromyalgia or inflammation markers (MCP-1 and CRP), and adiponectin levels showed no difference between groups.

Conclusions: No correlation was observed between adjusted leptin levels and clinical parameters of fibromyalgia. Patients with fibromyalgia and overweight/obesity presented lower levels of leptin than controls with overweight/obesity.

INTRODUCTION

Fibromyalgia is a clinical syndrome characterized by diffuse muscle pain and hyperalgesia on muscle palpation (1) in the absence of articular or muscle inflammation. Several other symptoms may be present, such as fatigue, non-restorative sleep, and cognitive changes represented by memory and concentration problems. Fibromyalgia is a common syndrome, with a worldwide prevalence of 2 to 5%, (2) and the most accepted pathophysiology explaining its occurrence involves a sensitization of the central nervous system to pain (1).

Even though fibromyalgia is not an inflammatory disease, there is great interest in the study of cytokines in its pathophysiology, since these mediators are related to nociceptive sensitization (3). Adipocytes produce several substances that act as inflammatory mediators (4), including adipokines (or adipocytokines), which are cytokine-like substances mainly produced by the adipose tissue, such as leptin, adiponectin, and resistin (5). Adipokines act mainly in satiety mechanisms and body weight maintenance, but also present pro- and anti-inflammatory actions, as well as pro- and anti-nociceptive properties which modulate pain perception (5).

Leptin tends to increase the levels of C-reactive protein (CRP) and may have a role in maintaining neuropathic pain (6) and pain related to knee osteoarthritis (7). Adiponectin is related to decreased inflammatory activity and leads to decreased levels of TNF-alpha, IL-6, and IL-1 and increased levels of IL-10 (an anti-inflammatory cytokine) (8).

According to the literature, the occurrence of overweight and obesity is associated with the worsening of fibromyalgia symptoms (9, 10). However, little is known about the role of adipokines in modulating fibromyalgia symptoms. There are also no studies correlating the levels of adipokines with the actual adipose tissue mass in patients with fibromyalgia.

The main objective of this cross-sectional study was to evaluate the levels of leptin and adiponectin in patients with fibromyalgia with and without overweight/obesity. The

secondary objective was to analyze the correlation of the adipokines levels with clinical fibromyalgia criteria and the impact of overweight/obesity on these same parameters.

PATIENTS AND METHODS

Women with a clinical diagnosis of fibromyalgia were recruited from the Fibromyalgia Outpatient Clinic at *Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná* (UFPR). The reason for including only women in the study was the low prevalence of fibromyalgia among men. The inclusion criterion was a diagnosis of fibromyalgia according to the 1990 classification criteria of the American College of Rheumatology (ACR) (11). Patients with fibromyalgia and depression or anxiety were only included if their treatment had remained unchanged for 3 months. The exclusion criteria were medication change over the previous 4 weeks, use of corticosteroids or anticytokine agents, pregnancy, lactation, and a diagnosis of diabetes, decompensated endocrine diseases, infectious diseases (over the previous 4 weeks), demyelinating neurological diseases, peripheral neuropathies, inflammatory articular diseases, systemic autoimmune diseases, severe cardiovascular diseases, malignancy (over the previous year), and severe psychiatric diseases (substance abuse, schizophrenia, psychosis). Nonsteroidal anti-inflammatory agents were suspended 48 hours before collection of blood samples, and all other medications were required to remain unchanged for at least 30 days. Additionally, we excluded patients with class II and III obesity (body mass index [BMI] $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ and $> 40 \text{ kg/m}^2$, respectively) or low weight (BMI $\leq 18.5 \text{ kg/m}^2$). The control group comprised employees of the *Hospital de Clínicas* at UFPR, matched by age and BMI with the fibromyalgia patients.

Assessments of clinical and laboratory parameters and body composition by bone densitometry were performed on the same day for each participant. The blood samples for laboratory tests were collected after a 12-hour fast and immediately placed on ice, centrifuged at 4°C , and stored at -80°C . Measurement of serum leptin, adiponectin, and

monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) were performed by enzyme immunoassay (ELISA, Quantikine RDSY-DLP00 and RDSY-DRP300, R & D Systems, Minneapolis, MN, USA) and the results were adjusted according to the participants' fat mass, assessed by dual-energy X-ray absorption (DXA; Lunar Prodigy Advance, GE Healthcare, Pittsburgh, PA, USA) (12). Additionally, we measured CRP levels by nephelometry (Siemens BNII, Munich, Germany; minimum detection level 0.1 mg/dL).

After a small meal offered by the investigators, the participants underwent a clinical evaluation that included tender points (TPs) count and evaluation of pain threshold in the trapezius muscle using a Fischer algometer (model FDK 20, Wagner Instruments, Greenwich, CT, USA). Each TP was manually palpated with a strength of 4 kg/cm² and the response was recorded as positive (with pain) or negative (without pain). In order to measure the pain threshold in the TP located in the right trapezius, the algometer was placed against the skin of the participant and pressed with a strength of 1 kg/sec until pain onset. Then, the pressure (in kg/cm²) was recorded and defined as the pain threshold.

All participants filled out the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) to screen for depression and anxiety; (13) a final score above nine in the PHQ-9 indicates the occurrence of a mood disorder. We used the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) validated for Brazilian Portuguese (14) to measure the degree of impact of fibromyalgia on the patients' quality of life. The FIQ comprises 10 questions with a maximum score of 100 points; the higher the score, the greater the impact of fibromyalgia on the individual's quality of life.

After that, the participants underwent anthropometric assessment for BMI calculation and DXA evaluation for analysis of body composition (total and compartmental body fat, lean mass, and bone mineral content) (15).

Statistical analysis

The required number of participants was inferred by results of studies analyzing adipokines in painful conditions, such as rheumatoid arthritis (16) and headache (17). We concluded that 25 patients would be required in each group to detect a 20% difference in

adipokines and cytokines levels. In the fibromyalgia and normal weight group, two samples were destroyed; therefore, only 23 patients were evaluated in this group.

The statistical analysis was performed with the software JMP 7.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). To compare continuous variables, we used Student's *t* and Wilcoxon-Mann tests for parametric and nonparametric data, respectively. For correlations, we used Pearson's test and Spearman's correlation for parametric and nonparametric data, respectively. To test ratios, we used the chi-square test, and although we used median values to calculate nonparametric data, we present the data as mean and standard deviation (SD) values for the purpose of clarity (18).

RESULTS

The study included 100 women categorized into one of the following groups: (a) fibromyalgia and overweight/obesity I (n=27); (b) fibromyalgia and normal weight (n=23); (c) controls with overweight/obesity I (n=25); and controls with normal weight (n=25). The occurrence of overweight/obesity I was defined by a BMI ≥ 25 kg/m² and ≤ 35 kg/m², respectively, while normal weight was determined by a BMI between 18.5 and 24.9 kg/m².

Table 1 compares the data of the participants with fibromyalgia and controls. The mean age was similar in both groups (47.92 \pm 8.22 years *versus* 47.14 \pm 9.93 years, respectively) and the mean BMI (26.40 \pm 3.85 kg/m² *versus* 25.56 \pm 3.61 kg/m², respectively) indicated slight overweight in both groups. The mean FIQ score in patients with fibromyalgia was 70.62 \pm 17.73, reflecting a great impact of the disease on the participants' quality of life.

As for the group of patients with fibromyalgia as a whole, as well as for the groups of fibromyalgia with overweight/obesity and normal weight, we found no correlation between the BMI with measures related to the impact of fibromyalgia, such as the number of TPs, pain threshold, FIQ score, and PHQ-9 results (Table 2).

Among patients with fibromyalgia, there was no difference between overweight/obesity subjects *versus* those with normal weight in regards to fibromyalgia parameters, including TPs count, pain threshold, FIQ scores, and PHQ-9 (Table 3).

Leptin

Since fat tissue is the main source of serum leptin, before analyzing the results of the study, we correlated the levels of this adipokine with the participants' BMI. We found that leptin levels correlated positively and significantly with the BMI in the entire cohort ($r=0.47$, $p<0.0001$), in the fibromyalgia group ($r=0.36$, $p=0.009$), and in the control group ($r=0.70$, $p<0.0001$).

Compared with the control group, the fibromyalgia group had lower unadjusted leptin levels ($12,812.2\pm8,619.3$ pg/mL *versus* $18,316.3\pm10,190.2$ pg/mL, respectively; $p<0.005$). A comparison of the leptin levels adjusted by fat mass showed similar results, with lower levels present in the group with fibromyalgia when compared with controls (531.63 ± 365.13 pg/mL/kg *versus* 684.05 ± 300.27 pg/mL/kg, respectively; $p<0.05$) (Table 1). This finding occurred mainly due to the fact that the unadjusted leptin levels were lower in patients with fibromyalgia and overweight/obesity than in controls with overweight/obesity ($14,715.00\pm8,884.65$ pg/mL *versus* $23,903.00\pm9,788.74$ pg/mL; $p<0.005$). The same finding was observed regarding the leptin values adjusted by fat mass.

Although the leptin levels in patients with fibromyalgia and overweight/obesity were lower than those in participants in the control group with overweight/obesity, when we compared patients with fibromyalgia with overweight/obesity with those with normal weight we found a trend towards higher unadjusted leptin levels in the overweight/obesity group ($14,715.00\pm8,884.65$ pg/mL *versus* $10,578.00\pm7,906.84$ pg/mL; $p=0.05$). This suggests that patients with fibromyalgia and overweight/obesity produce more leptin than those with fibromyalgia and normal weight. Still, the leptin levels were well below those produced by controls with overweight/obesity matched for BMI, waist circumference (WC), and fat mass.

In none of the general groups (fibromyalgia patients and controls) there was a correlation between serum levels of leptin with clinical parameters related to fibromyalgia, such as FIQ scores, PHQ-9 results, pain threshold, or TPs count. Also, there was no

correlation between levels of leptin and inflammation markers (MCP-1 and CRP) in patients with fibromyalgia (Table 2).

Adiponectin

There was no difference in adiponectin levels between patients and controls. However, in the group with fibromyalgia and overweight/obesity, a slightly positive correlation was found between adiponectin levels and TPs count ($r=0.38$; $p=0.04$).

MCP-1 and CRP

No difference in MCP-1 and CRP levels was observed between the fibromyalgia and control groups. In a comparison between the group of fibromyalgia and overweight/obesity *versus* that of fibromyalgia with normal weight, the CRP levels were higher in the former (0.42 ± 0.41 mg/dL *versus* 0.19 ± 0.18 mg/dL, respectively; $p<0.05$). In the group of patients with fibromyalgia and overweight/obesity, the CRP levels correlated directly with values of WC, BMI, and fat mass, demonstrating an inflammatory component associated with overweight and obesity.

DISCUSSION

The aim of this study was to evaluate the levels of the adipokines leptin and adiponectin in patients with fibromyalgia with and without overweight/obesity. According to the literature, leptin levels may be increased in patients with fibromyalgia and overweight/obesity, since leptin is considered a pro-nociceptive adipokine. The findings of this study demonstrated that patients with fibromyalgia and overweight/obesity had decreased leptin levels and that the levels did not correlate with clinical parameters associated with fibromyalgia.

The association between overweight and obesity with musculoskeletal pain is evident in some diseases such as osteoarthritis, in which the joints that support the excess weight are more symptomatic, and a loss in weight leads to symptom improvement (19). However,

the relationship between pain and fat seems to be more complex. In migraine, for instance, the patient's BMI has been associated with the occurrence of symptoms, which clearly cannot be explained by mechanical overload (20). In a cross-sectional study of 470 patients aged ≥ 70 years, WC was one of the strongest variables associated with the occurrence of chronic pain. Even though the occurrence of fibromyalgia was not evaluated in that study, there was a trend among participants with abdominal obesity to present a greater number of painful areas (21).

The occurrence of overweight and obesity is common in fibromyalgia, where prevalence rates range from 50 to 70% (22). There may be several hypotheses to explain the contribution of obesity in worsening the symptoms of fibromyalgia, including worse physical conditioning (23), changes in sleep quality related to obesity (22), and a strong association between fibromyalgia and depression, which in turn can be associated with weight disorders and an increased risk of other musculoskeletal injuries. However, studies on the impact of excess weight in patients with fibromyalgia have shown conflicting results. In patients with systemic lupus erythematosus and fibromyalgia, increased BMI has been linked with an increased risk of the concurrent presence of fibromyalgia (24). Another study including 36 patients with fibromyalgia (with half of the participants being obese and 21% overweight) found no correlation between BMI and TPs count, FIQ score, or depression and anxiety levels (22). A cross-sectional study conducted in Spain including 177 female patients with fibromyalgia (25), of whom 70% were overweight or obese, has shown that patients with a BMI ≥ 25 kg/m² had higher levels of pain and fatigue when evaluated with the FIQ and the Short Form-36 Health Survey (SF-36); however, no correlation was found between BMI and pain threshold.

The impact of the BMI on fibromyalgia may be greater in severely obese patients, as a study conducted at Mayo Clinic, (9) has shown that individuals with severe obesity had worse FIQ scores and results in several SF-36 domains. In another study (10) including 179 patients with fibromyalgia, only the group with severe obesity showed worse scores in the

physical function domain of the SF-36. This relationship could not be observed in the present study since it did not include severely obese patients.

The adipose tissue is an actively secretory organ that sends and responds to signals that modulate appetite, energy expenditure, and insulin sensitivity, as well as the endocrine and reproductive systems, bone metabolism, and inflammatory and immune responses (5). Patients with overweight and obesity are commonly described as having a low but constant level of inflammation. For example, macrophages residing in the white adipose tissue produce 30% of the circulating IL-6 (5). In the adipose tissue, these cytokines may be regulated by adipokines. Leptin is considered a proinflammatory adipokine since it increases the number and survival of T lymphocytes and directs them to a Th1 profile (26). In addition, leptin may attract macrophages to the adipose tissue, especially by inducing the production of MCP-1 (7). In the case of adiponectin, an experimental evaluation indicates that it may have an anti-inflammatory mechanism of action (8).

Evidence shows that adipokines also participate in pain perception (5). Among animals with ligation of the sciatic nerve, only those producing leptin manifest tactile allodynia (leptin-deficient ob/ob mice do not manifest allodynia) (27). In pain associated with knee osteoarthritis, leptin secreted in the infrapatellar (Hoffa's) fat can contribute to nociception (7). In addition, adiponectin is associated with decreased baseline inflammatory activity, reduction in TNF-alpha, IL-6, and IL-1, in addition to an increase in IL-10 (anti-inflammatory), which correlates with lower nociception levels (8).

In the present study, fibromyalgia patients with overweight/obesity presented lower levels of leptin than controls, a finding that differs from others in the literature. This was mainly due to the fact that patients with fibromyalgia and overweight/obesity showed lower leptin levels compared with the participants in the control group with overweight/obesity. In addition, there was no correlation between leptin levels and clinical fibromyalgia parameters.

Leptin levels in musculoskeletal conditions and fibromyalgia have shown contradicting results. In patients with knee osteoarthritis assessed before and after bariatric surgery (28), the surgery led to a significant decrease in BMI (20%) with improvement in pain standards

and knee function, and a reduction in levels of markers of articular destruction, serum IL-6, CPR, and leptin. Before the procedure, there was a correlation between pain and knee function questionnaires with the levels of inflammatory markers and articulation destruction, but not with leptin. Following surgery and clinical improvement, there was no longer a correlation of these questionnaires with any serum marker, which led the authors to conclude that the improvement in low-degree inflammation associated with obesity and the reduction in leptin had little or no importance in the clinical improvement associated with the weight loss.

A small cross-sectional study including 16 patients with fibromyalgia and 21 controls matched for BMI found no difference in leptin levels measured by ELISA. Additionally, there was also no association between leptin levels with clinical parameters of fibromyalgia, such as FIQ scores and the mental and physical components of the SF-36 questionnaire (29).

The study that mostly resembled ours examined 50 women with fibromyalgia and 50 controls matched by BMI. However, such study failed to adjust the leptin levels by fat mass or stratify them by BMI (30). These authors demonstrated that leptin levels were significantly lower in patients with fibromyalgia than in controls. In addition, leptin levels correlated negatively with several clinical fibromyalgia parameters, such as pain intensity, fatigue and anxiety, and with the quality of life scores, depression, sleep, and FIQ. The authors suggested that the lack of leptin or resistance to its action could favor a depressive status, and this factor could lead to worsening of fibromyalgia. The leptin levels are decreased in depression, and the administration of leptin may improve depressive symptoms (31). In the present study, mood changes, as determined by the PHQ-9, showed no difference between the two fibromyalgia groups.

The lower levels of leptin found in patients with fibromyalgia and overweight/obesity in our study could be related to changes in the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. Most studies have shown that the baseline functioning of the HPA axis is normal in fibromyalgia (32), but under chronic stress, there is an increase in cortisol levels with a "flattened" daytime pattern (33). Since leptin has a suppressive action in the HPA axis (34), its lower levels in

patients with fibromyalgia could collaborate with a hyperactivity of the axis, but we cannot rule out that a variability in leptin levels in humans could hinder the evaluation of this adipokine. A study on metabolic syndrome and leptin has shown a wide variation in leptin levels, even among obese patients (almost seven times between the lowest and highest values in patients with BMI >40 kg/m²) (12).

We found no correlation between adiponectin levels with clinical or functional fibromyalgia parameters, except for a slight positive correlation with the TPs count.

The role of cytokines in fibromyalgia has been the target of several studies (3). Patients with fibromyalgia have high serum levels of IL-1RA and IL-6. IL-8 inflammatory chemokines (cytokines related to chemotaxis) such as MCP-1 have also been described as being increased in patients with fibromyalgia. A study of 92 patients with fibromyalgia has shown that these patients have higher MCP-1 levels than controls and that their sera induce increased migration of macrophages. Interestingly, the levels of these cytokines did not differ when obese and non-obese patients with fibromyalgia were compared, a finding similar to the present study (35).

We observed that patients with fibromyalgia and overweight/obesity had increased CRP levels and that this group was the only one with a correlation, albeit weak, between CRP and FIQ scores. This finding could suggest that this group of patients has two sources of inflammation, the adipose tissue and the fibromyalgia itself (22).

The present study has limitations. For example, we did not include patients with severe obesity, which could have led to more pronounced results. The choice of not including these patients aimed to avoid the presence of mechanical articular problems, especially osteoarthritis of the spine and knees, which could impair the evaluation. The correlation of adipokines with visceral fat mass (measured by computed tomography, for example) could represent better the source of these substances; the measurement of adipokines in the cerebrospinal fluid could have been used to check their action in the central nervous system. In contrast, a strong point of our study was the inclusion of a correlation between leptin and adiponectin levels with the patients' total fat mass.

The role of overweight/obesity and adipokines in fibromyalgia is more complex than a linear relationship between obesity, leptin production, and more severe pain. The leptin levels were lower in patients with fibromyalgia and overweight/obesity when compared with control participants with overweight/obesity, which may indicate that the occurrence of fibromyalgia in overweight patients leads to decreased production of leptin. We did not observe a correlation between leptin levels and clinical parameters of fibromyalgia among patients with this condition. Nor was there a correlation between this adipokine with inflammation markers, although patients with fibromyalgia and overweight have a greater inflammatory status indicated by the presence of higher CRP levels. Regarding adiponectin, the group with fibromyalgia and overweight presented a negative correlation between this adipokine and BMI, a paradoxical fact that has also been verified in other studies. There was no effect of overweight and obesity on the impact of the disease as measured by the FIQ in patients with fibromyalgia, just as in those observed with depression.

Table 1 - General characteristics of the participants with fibromyalgia and controls.

FM: Fibromyalgia; WC: waist circumference; BMI: body mass index; FM: fat mass; TP; tender points; FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire; AU: arbitrary units; PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9; MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1; CRP: C-reactive protein; NS: statistically not significant.

Mean values (\pm SD)	Fibromyalgia n=50	Controls n=50	p
Age (years)	47.92 (\pm 8.22)	47.14 (\pm 9.93)	NS
WC (cm)	92.80 (\pm 9.48)	90.52 (\pm 8.83)	NS
BMI (kg/m ²)	26.40 (\pm 3.85)	25.56 (\pm 3.61)	NS
FM (kg)	25.30 (\pm 7.63)	25.69 (\pm 7.31)	NS
TP (n)	16.1 (\pm 1.97)	4.72 (\pm 4.04)	<0.0001
Pain threshold (kg/m ²)	2.90 (\pm 0.75)	5.46(\pm 1.93)	<0.0001
FIQ (AU)	70.62 (\pm 17.73)	10.64 (\pm 12.32)	<0.0001
PHQ-9 (AU)	16.28 (\pm 5.69)	3.76 (\pm 4.31)	<0.0001
Leptin (pg/mL)	12,812.2 (\pm 8,619.3)	18,316.3 (\pm 10,190.2)	<0.005
Adjusted leptin (pg/mL/kg)	531.63 (\pm 365.13)	684.05 (\pm 300.27)	<0.05
Adiponectin (ng/mL)	16,396 (\pm 10,088.2)	15,316.5 (\pm 7,188.5)	NS
MCP-1 (pg/mL)	441.04 (\pm 184.74)	487 (\pm 267.04)	NS
CRP (mg/dL)	0.31 (\pm 0.34)	0.31 (\pm 0.44)	NS

Table 2 - Correlation of clinical fibromyalgia parameters with body mass index (r Spearman correlation) in patients with fibromyalgia.

	Tender Points	Pain Threshold	PHQ-9	FIQ	MCP-1	CRP
BMI	0.09 (NS)	0.11 (NS)	-0.06 (NS)	0.04 (NS)	-0.03 (NS)	0.46 (p<0.005)
Adjusted leptin	-0.10 (NS)	-0.04 (NS)	-0.07 (NS)	-0.10 (NS)	-0.03 (NS)	0.002 (NS)

FM: fibromyalgia; BMI: body mass index; FM: fat mass; TP; tender points; FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire; PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9; MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1; CRP: C-reactive protein; NS: statistically not significant.

Table 3 - Comparison between fibromyalgia groups (overweight/obesity *versus* normal weight)

Mean values (±SD)	Fibromyalgia overweight/obesity n=27	Fibromyalgia normal weight n=23	p
Age (years)	50.25 (±6.76)	45.17 (±9)	<0.05
WC (cm)	99.50 (±5.43)	84.93 (±6.37)	<0.0001
BMI (kg/m ²)	29.44 (±2.1)	22.82 (±1.76)	<0.0001
FM (kg)	30.90 (±4.97)	18.73 (±4.14)	<0.0001
TP (n)	16.4 (±1.9)	15.73 (±2)	NS
Pain threshold (kg/m ²)	2.85 (±0.55)	2.95 (±0.94)	NS
FIQ (AU)	71.94 (±17.9)	69.09 (±17.8)	NS
PHQ (AU)	16.07 (±5.74)	16.52 (±5.75)	NS
Leptin (pg/mL)	14,715 (±8,884.65)	10,578 (±7,906.84)	p=0.05
Adjusted leptin (pg/mL/kg)	476.13 (±276.9)	596.78 (±445.1)	NS
Adiponectin (ng/mL)	15,140 (±8,936.5)	17,870 (±11,317.6)	NS
MCP-1 (pg/mL)	425.26 (±171.8)	459.56 (±202.17)	NS
CRP (mg/dL)	0.42 (±0.41)	0.19 (±0.18)	<0.05

FM: fibromyalgia; WC: waist circumference; BMI: body mass index; FM: fat mass; TP; tender points; FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire; AU: arbitrary units; PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9; MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1; CRP: C-reactive protein; NS: statistically not significant.

Table 4 - Comparison between groups with overweight/obesity with and without fibromyalgia.

Mean values (\pm SD)	Fibromyalgia overweight/obesity n=27	Control overweight/obesity n=25	p
Age (years)	50.25 (\pm 6.76)	49.92 (\pm 8.64)	NS
WC (cm)	99.50 (\pm 5.43)	96.43 (\pm 6.63)	NS
BMI (kg/m ²)	29.44 (\pm 2.1)	28.49 (\pm 2.44)	NS
FM (kg)	30.90 (\pm 4.97)	31.41 (\pm 4.74)	NS
TP (n)	16.4 (\pm 1.9)	5.16 (\pm 4.16)	<0.0001
Pain threshold (kg/m ²)	2.85 (\pm 0.55)	6.12 (\pm 1.95)	<0.0001
FIQ (AU)	71.94 (\pm 17.9)	9.9 (\pm 12.46)	<0.0001
PHQ (AU)	16.07 (\pm 5.74)	3.08 (\pm 3.51)	<0.0001
Leptin (pg/mL)	14,715 (\pm 8,884.65)	23,903 (\pm 9,788.74)	<0.005
Adjusted leptin (pg/mL/kg)	476.13 (\pm 276.9)	758.39 (\pm 305.3)	<0.005
Adiponectin (ng/mL)	15,140 (\pm 8,936.5)	17,407 (\pm 8,222.6)	NS
MCP-1 (pg/mL)	425.26 (\pm 171.8)	578.08 (\pm 287.17)	=0.08
CRP (mg/dL)	0.42 (\pm 0.41)	0.29 (\pm 0.28)	NS

FM: fibromyalgia; WC: waist circumference; BMI: body mass index; FM: fat mass; TP: tender points; FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire; AU: arbitrary units; PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9; MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1; CRP: C-reactive protein; NS: statistically not significant.

Acknowledgements: The authors would like to thank the Internal Medicine Department-UFPR and the Nutrition Department for their support and Robert M. Bennett MD for his input in the initial concept.

Funding: There are no conflicts of interests by any of the authors concerning this paper. Partial funding was provided by the *Associação SEMPR Amigos and Fundo de Apoio à Pesquisa - Sociedade Brasileira de Reumatologia (FAP-SBR)*

REFERENCES

1. Clauw DJ. Fibromyalgia: update on mechanisms and management. *J Clin Rheumatol*. 2007 Apr;13(2):102-9.
2. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum*. 1995 Jan;38(1):19-28.
3. Paiva ES, da Costa ED, Scheinberg M. Fibromyalgia: an update and immunological aspects. *Curr Pain Headache Rep*. 2008 Oct;12(5):321-6.
4. Berry PA, Jones SW, Cicuttini FM, Wluka AE, Maciewicz RA. Temporal relationship between serum adipokines, biomarkers of bone and cartilage turnover, and cartilage volume loss in a population with clinical knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2011 Mar;63(3):700-7.
5. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 May;115(5):911-9; quiz 20.
6. Lim G, Wang S, Zhang Y, Tian Y, Mao J. Spinal leptin contributes to the pathogenesis of neuropathic pain in rodents. *J Clin Invest*. 2009 Feb;119(2):295-304.
7. Clockaerts S, Bastiaansen-Jenniskens YM, Runhaar J, Van Osch GJ, Van Offel JF, Verhaar JA, et al. The infrapatellar fat pad should be considered as an active osteoarthritic joint tissue: a narrative review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Jul;18(7):876-82.
8. Neumann E, Frommer K, Vasile M, Muller-Ladner U. Adipocytokines as driving forces in rheumatoid arthritis and related inflammatory diseases? *Arthritis Rheum*. Feb 17.
9. Kim CH, Luedtke CA, Vincent A, Thompson JM, Oh TH. Association of body mass index with symptom severity and quality of life in patients with fibromyalgia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Feb;64(2):222-8.
10. Timmerman GM, Calfa NA, Stuifbergen AK. Correlates of body mass index in women with fibromyalgia. *Orthop Nurs*. 2013 Mar-Apr;32(2):113-9.
11. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1990 Feb;33(2):160-72.

12. Paz-Filho GJ, Volaco A, Suplicy HL, Radominski RB, Boguszewski CL. Decrease in leptin production by the adipose tissue in obesity associated with severe metabolic syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009 Dec;53(9):1088-95.
13. de Lima Osorio F, Vilela Mendes A, Crippa JA, Loureiro SR. Study of the discriminative validity of the PHQ-9 and PHQ-2 in a sample of Brazilian women in the context of primary health care. *Perspect Psychiatr Care*. 2009 Jul;45(3):216-27.
14. Marques AS, AMB Assumpção, A Matsutani, LA Lage, LV Pereira, CAB. Validation of the Brazilian Version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). *Rev Bras Reumatol*. 2006;46(1):24-31.
15. Lobo MM, Paiva Edos S, Andretta A, Schieferdecker ME. [Body composition by dual-energy x-ray absorptiometry in women with fibromyalgia]. *Rev Bras Reumatol*. 2014 Jul-Aug;54(4):273-8.
16. Popa C, Netea MG, de Graaf J, van den Hoogen FH, Radstake TR, Toenhake-Dijkstra H, et al. Circulating leptin and adiponectin concentrations during tumor necrosis factor blockade in patients with active rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2009 Apr;36(4):724-30.
17. Peterlin BL, Alexander G, Tabby D, Reichenberger E. Oligomerization state-dependent elevations of adiponectin in chronic daily headache. *Neurology*. 2008 May 13;70(20):1905-11.
18. Lydersen S. Statistical review: frequently given comments. *Ann Rheum Dis*. 2015 Feb;74(2):323-5.
19. Felson DT. Weight and osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl*. 1995 Feb;43:7-9.
20. Bigal ME, Lipton RB, Holland PR, Goadsby PJ. Obesity, migraine, and chronic migraine: possible mechanisms of interaction. *Neurology*. 2007 May 22;68(21):1851-61.
21. Ray L, Lipton RB, Zimmerman ME, Katz MJ, Derby CA. Mechanisms of association between obesity and chronic pain in the elderly. *Pain*. 2011 Jan;152(1):53-9.
22. Okifuji A, Bradshaw DH, Olson C. Evaluating obesity in fibromyalgia: neuroendocrine biomarkers, symptoms, and functions. *Clin Rheumatol*. 2009 Apr;28(4):475-8.

23. Ursini F, Naty S, Grembiale RD. Fibromyalgia and obesity: the hidden link. *Rheumatol Int.* 2011 Nov;31(11):1403-8.
24. Chaiamnuay S, Bertoli AM, Fernandez M, Apte M, Vila LM, Reveille JD, et al. The impact of increased body mass index on systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINA XLVI) [corrected]. *J Clin Rheumatol.* 2007 Jun;13(3):128-33.
25. Aparicio VA, Ortega FB, Carbonell-Baeza A, Gatto-Cardia C, Sjostrom M, Ruiz JR, et al. Fibromyalgia's key symptoms in normal-weight, overweight, and obese female patients. *Pain Manag Nurs.* 2013 Dec;14(4):268-76.
26. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest.* 2002 Oct;110(8):1093-103.
27. Maeda T, Kiguchi N, Kobayashi Y, Ikuta T, Ozaki M, Kishioka S. Leptin derived from adipocytes in injured peripheral nerves facilitates development of neuropathic pain via macrophage stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Aug 4;106(31):13076-81.
28. Richette P, Poitou C, Garnerio P, Vicaut E, Bouillot JL, Lacorte JM, et al. Benefits of massive weight loss on symptoms, systemic inflammation and cartilage turnover in obese patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jan;70(1):139-44.
29. Ablin JN, Aronov N, Shimon I, Kanety H, Pariente C, Aloush V, et al. Evaluation of leptin levels among fibromyalgia patients before and after three months of treatment, in comparison with healthy controls. *Pain Res Manag.* 2012 Mar-Apr;17(2):89-92.
30. Olama SM, Elsaid TO, El-Arman M. Serum leptin in Egyptian patients with fibromyalgia syndrome: relation to disease severity. *Int J Rheum Dis.* 2013 Oct;16(5):583-9.
31. Wedrychowicz A, Zajac A, Pilecki M, Koscielniak B, Tomasik PJ. Peptides from adipose tissue in mental disorders. *World J Psychiatry.* 2014 Dec 22;4(4):103-11.
32. Adler GK, Geenen R. Hypothalamic-pituitary-adrenal and autonomic nervous system functioning in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005 Feb;31(1):187-202, xi.
33. Crofford LJ. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002 Mar;31(1):1-13.

34. Roubos EW, Dahmen M, Kozicz T, Xu L. Leptin and the hypothalamo-pituitary-adrenal stress axis. *Gen Comp Endocrinol*. 2012 May 15;177(1):28-36.
35. Zhang Z, Cherryholmes G, Mao A, Marek C, Longmate J, Kalos M, et al. High plasma levels of MCP-1 and eotaxin provide evidence for an immunological basis of fibromyalgia. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2008 Sep;233(9):1171-80.

Polyphenol-Rich Foods Alleviate Pain and Ameliorate Quality of Life in Fibromyalgic Women

Renata Costa de Miranda¹, Eduardo S. Paiva², Silvia Maria Suter Correia Cadena³, Anna Paula Brandt³, and Regina Maria Vilela¹

¹Department of Nutrition, Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil

²Department of Rheumatology of the Hospital de Clínicas, Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil

³Department of Biochemistry and Molecular Biology, Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil

Received: May 06, 2015; Accepted: October 27, 2015

Abstract: *Objectives:* The present study aimed to describe the antioxidant dietary intake of patients with fibromyalgia and explore the association of the results with glutathione status, pain, quality of life, and socioeconomic status. *Methods:* 38 fibromyalgic female patients and 35 female controls (mean age = 48.6 ± 8.1 and 47.6 ± 10.0 years, respectively) were evaluated. The number of tender points, pain threshold, quality of life, physical activity, socioeconomic status, nutritional status, intake of antioxidant micronutrients and foods with high total antioxidant capacity, and total salivary glutathione were evaluated. *Results:* The number of tender points, pain threshold, and quality of life were worse in the fibromyalgia group. The consumption of vegetable juices was more common among women with fibromyalgia and consumption of red wine and beer were more common among healthy women. The adjusted mean intakes of antioxidant vitamins as well as selenium were higher for the control group ($p \leq 0.01$). There was no difference for salivary levels of glutathione between the groups and no correlation for intake of antioxidant micronutrients and pain or quality of life among fibromyalgic women. However, intake of foods rich in polyphenols was associated with lower numbers of tender points (coffee, $r = -0.346$; pear, $r = -0.331$) and better quality of life (red fruits, $r = -0.342$; dark chocolate, $r = -0.404$) in the fibromyalgic group. In these women, associations between glutathione levels and food intake, pain or quality of life were not found. *Conclusion:* This study indicated that antioxidant protection from bioactive compounds present in fruit and vegetables could have an adjuvant role in fibromyalgia treatment.

Key words: Fibromyalgia, pain, food intake, antioxidants, glutathione, oxidative stress

Introduction

Fibromyalgia (FM) is a rheumatic disease that affects 0.4–9.3% of the population worldwide, mainly women between 35 and 60 years, and it is characterized by the presence of 18 specific tender points throughout the body and a history of chronic widespread pain [1–2].

Patients with FM have a low quality of life, even when compared to individuals with cancer, rheumatoid arthritis, chronic obstructive pulmonary disease, and systemic lupus erythematosus [3].

Etiology and pathophysiology of FM are not completely understood [4]. In addition to the hypotheses involving disturbances in mechanisms of pain modulation in the central nervous system, disorder in the hormones of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokine levels, there is also the presence of oxidative stress [5–8].

Reactive oxygen species (ROS) or reactive nitrogen species (RNS) present at least 1 unpaired electron in their outer orbitals and they are constantly generated, transformed and consumed as a consequence of aerobic respiration. The antioxidative systems can inhibit the action of reac-

tive species. Oxidative stress is characterized by the imbalance between the production of ROS or RNS and antioxidant defenses, leading to a disruption of redox signaling and cell damage [9, 10].

The presence of local hypoxia as well as abnormal pressure of oxygen and microcirculatory disturbances in muscles has been observed in FM patients suggesting a relationship between the syndrome and mechanisms related to oxidative stress [11–13]. Studies support this hypothesis when pointing at the imbalance in the oxidant/antioxidant ratio, such as increase of malondialdehyde (MDA) and total peroxide levels and decrease of superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx) and reduced glutathione (GSH) levels when compared to healthy individuals [8, 14–17].

Among the endogenous antioxidants, GSH (γ -l-glutamyl-L-cysteinyl glycine) is considered the most abundant molecule, which can donate 2 electrons, converting to its oxidized form called glutathione disulfide (GSSG). The high concentration of GSH in humans allows to scavenge ROS either directly or indirectly. Being notably considered the major thiol-disulfide redox buffer of cells, GSH reacts with ROS and thus contributes to cellular redox homeostasis.

Usually the ratio between GSSG and GSH is used to determine the redox state [18, 19].

Antioxidants from the diet, such as vitamins (A, C and E), minerals (selenium and zinc) as well as phenolic compounds can neutralize free radicals by interacting directly with these reactive species or acting as cofactors of antioxidant enzymes, thus indirectly supporting the antioxidant defense system [20–22]. Beyond that, these antioxidants have important roles in the *regulation of gene* expression, being able to regulate genes related to inflammation and oxidative stress [23].

Considering the oxidative disorder in patients with FM [14–17] and the scarcity of studies on diet and FM, it is relevant to analyze aspects related to food as a source of antioxidants and oxidative stress of FM patients to better understand the impact on health and quality of life. Seeing that the intake of fresh or minimally processed foods rich in antioxidants is more expensive compared to highly processed foods poor in antioxidants, it is also relevant to assess the socioeconomic status as a possible determinant of antioxidant intake in this population.

Our aim was to investigate the possible associations among total glutathione status, pain threshold and quality of life of women with FM, as well as establishing an association between the socioeconomic status and antioxidant intake.

Materials and methods

Subjects

This study was conducted at the Hospital de Clínicas, Unit of Fibromyalgia, Federal University of Paraná, Brazil. The study design was approved by the Ethics Committee of the Hospital and all participants agreed with the terms listed on the written informed consent.

The participants were selected as follows: women who attended the walk-in clinic during their regular medical meeting were invited to participate until the necessary number of patients was reached, considering the sample size calculation ($\alpha = 5\%$ and $\beta = 5\%$). For the control group, patients were asked to invite their relatives, and to complete the sample size, hospital staff were included. All participants were 18–60 years old.

The diagnosis of FM was based on the criteria of the American College of Rheumatology (ACR), where historical chronic and widespread pain for at least 3 months and the presence of tenderness in at least 11 or more on 18 specific tender point sites characterize the disease [1].

In order to exclude other diseases causing widespread pain such as hypothyroidism or rheumatological disorders, differential diagnosis was performed. Exclusion criteria were: patients who changed any medication 4 weeks prior to baseline; patients who underwent infiltration therapy on trigger points or soft-tissue rheumatism in the previous

3 months, patients using corticosteroids and any dietary supplements; smokers; and patients who did not fulfill the 3-day food record as requested.

Data collection

The research consisted of two visits, with an interval of 10 days between them, and all procedures were performed individually.

At the first visit the subjects were interviewed and asked to complete a quantitative 3-day food record [24]. The estimated intake of the main vitamins and minerals related to antioxidant protection such as vitamin A (as vitamin A and provitamin A carotenoids converted to RAE units), vitamin E, vitamin C, selenium, and zinc was calculated by using the software Avanutri Online (Avanutri & Nutrição, Rio de Janeiro, Brazil). An adjustment was made to determine the prevalence of inadequate dietary intake, adopting the Estimated Average Requirement (EAR) as the cut-off point and according to gender and age [25–27].

At the second visit, after fasting overnight, the subjects had their saliva samples carefully collected for glutathione status determination. Saliva as biological biomarker validate is a trend because it presents a non-invasive, easy and cost-effective collection method [28]. Total saliva, unstimulated, was collected into a universal sink and stored at -80°C until analysis [29]. After that, participants completed the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) [30], which assesses the degree of impact of FM on quality of life.

To complete the assessment of their diet, a specific Food Frequency Questionnaire (FFQ) adapted from Braakhuis et al. (2011) was applied [31]. This qualitative questionnaire analyzes the antioxidant intake through certain foods and beverages grouped according to their antioxidant capacity. Food intake frequency was related to the food ingested during the month previous to data collection.

In addition, a questionnaire about physical activity [32] was completed by the participants in order to verify if this variable would affect their antioxidant profile.

Socioeconomic data were also investigated, such as occupation, economic status, number of household members, sanitation and housing conditions. The Brazilian Economic Classification Criterion (BECC) [33], which estimates the purchasing capacity of families through items that they possess, in addition to the education level of the household head, was used to stratify the group according to their economic status. The gross average family income was divided by the number of household members to estimate the per capita income.

Weight and height were collected for obtaining Body Mass Index (BMI) according to the World Health Organization, 1995 [34].

The tender points of FM identification were performed by a rheumatologist through manual palpation [1] and the right trapezius pain threshold was identified by using the Fischer algometer (Pain Diagnostics & Thermography, Great Neck, NY, USA).

Glutathione assay

Total glutathione (GSH + GSSG) was measured in saliva samples, using an appropriate kit, according to the enzymatic recycling method using 5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoic acid (DTNB) and glutathione reductase (Enzo Life Sciences, Farmingdale, NY, USA). The values of total glutathione, GSH, and GSSG were expressed as pmol/mg protein after determining total sample protein content according to Lowry *et al.* [35]. The ratio of GSH and GSSG, to monitor the magnitude of oxidative stress [36], was established.

Statistical methods

First of all, Shapiro–Wilk test was performed in order to verify the normality of each variable. According to the variables distribution tests were chosen.

The Student's *t*-test and Mann–Whitney test were carried out for comparisons between means. The statistical conditions to apply the chi-square test were not achieved when analysing the food frequency questionnaire specific for antioxidant-rich choices. Considering that, Mann–Whitney was applied to check the difference between groups according to the sum of the ranks (ordinal categorical variables). The analysis of nutritional status differences between groups was also carried out by using the Mann–Whitney test.

Fischer's exact test and Mann–Whitney test were used to compare the socioeconomic profiles.

To adjust the intake of antioxidant micronutrients, with the purpose of establishing the *between-person* and *within-*

person variance in the 3-day food records, ANOVA test was conducted.

Pearson's correlation coefficients and Spearman correlation coefficients were performed to measure association between variables as micronutrient and antioxidant intake, BMI, socioeconomic status, physical activity, tender points, pain threshold, quality of life, and salivary glutathione.

Results were considered statistically significant at $p < 0.05$. IBM SPSS® (IBM Corporation, Armonk, NY, USA), version 21.0 for Windows, was utilized for all statistical analysis.

Results

Characteristics of the subjects

The characteristics of the two groups were similar regarding age and BMI, as well as their total physical activity ($p > 0.05$). On the other hand, as expected, average of tender points, pain threshold, and FIQ questionnaire scores presented worse results for the FM group (Table I).

Antioxidant intake

According to the FFQ, although there was a low intake of juices on both groups, women with FM ingested more the juices containing vegetables such as carrots, beets, and cabbage as compared to the controls ($p < 0.05$).

Table I: Clinical and demographic characteristics of patients with FM and the control group.

	FM		C		
	Mean (SD)	Median (min-max)	Mean (SD)	Median (min-max)	<i>p</i>
n	38	38	35	35	–
Age (years) ^a	48.6 (8.1)	50 (29–60)	47.6 (10.0)	50 (28–60)	> 0.05
BMI (kg/m ²) ^b	27.4 (4.3)	26.8 (18.9–35.0)	25.7 (3.9)	25.1 (19.2–32.9)	> 0.05
Tender points ^a (number of points)	16.2 (2.0)	17 (12–18)	4.5 (3.8)	4 (0–14)	$< 0.001^*$
Fischer (kg/cm ²) ^a	2.8 (0.7)	2.8 (1.8–5.7)	5.1 (1.7)	5.0 (1.0–9.2)	$< 0.001^*$
FIQ (score) ^a	69.6 (19.1)	73.1 (22.4–91.7)	7.7 (10.2)	3.0 (0.0–43.6)	$< 0.001^*$
Physical activity (score) ^b	7.3 (1.0)	7.1 (5.7–9.5)	7.46 (1.1)	7.5 (5.1–9.9)	> 0.05

(*) Indicates statistically significant differences ($p < 0.05$) from the Mann–Whitney (a) and Student's *t*-test (b). 3 women with FM did not report the disease duration. FM = Fibromyalgia group. C = Control group, SD = Standard deviation, BMI = Body Mass Index; FIQ = Fibromyalgia Impact Questionnaire.

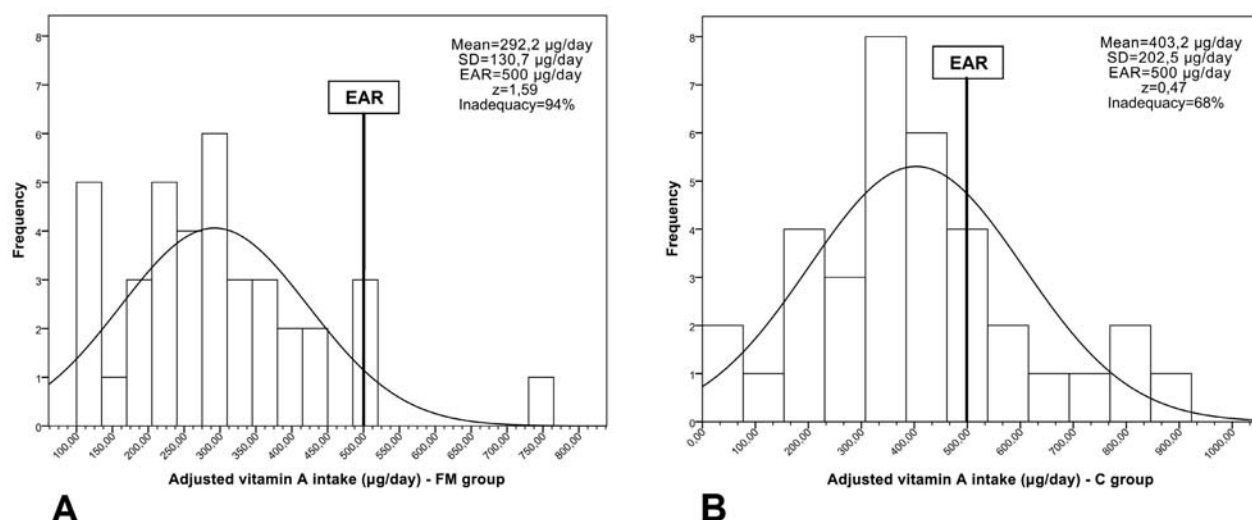


Figure 1: Prevalence of vitamin A intake inadequacy amongst women with fibromyalgia and the control group.

The bars correspond to the frequency distribution of vitamin A intake, based on the analysis of the 3-day food records for the group with Fibromyalgia (FM group – A) and the control group (C group – B). The Gaussian curve that overlaps the bars represents normal distribution. The bold vertical line represents the EAR for vitamin A (500 µg/day). ANOVA was applied to adjust the intake for *between-person* and *within-person* variance.

The frequency for the intake of beer ($p < 0.01$) and red wine ($p < 0.001$) was also different between groups, being more often ingested by women in the control group.

The FFQ presents also choices of non-liquid foods such as red fruits, dark chocolate, broccoli, nuts, spices, and others. When the groups were compared regarding the intake of these foods rich in antioxidants, no difference was detected for any of the food groups analyzed (data not shown).

Prevalence of inadequate intake of antioxidant nutrients

Regarding 3-day food record analysis, only the vitamin C and selenium mean were above the daily recommended

values, according to the EAR, for both groups (Table II). Vitamin A, C, E and selenium intake was different between groups, with higher average intake among healthy women.

When the results were expressed as percentage of inadequate intake, vitamin C and selenium were the only nutrients with less than 50 % of inadequacy related to the EAR in both groups (data not shown). Intake of vitamin A, vitamin E, and zinc reached inadequacy above 50 % for both groups, although in the FM group the prevalence of inadequacy was higher than in the control group, with the exception of zinc, which was more inappropriate among healthy women when compared to patients with FM (Figure. 1–3).

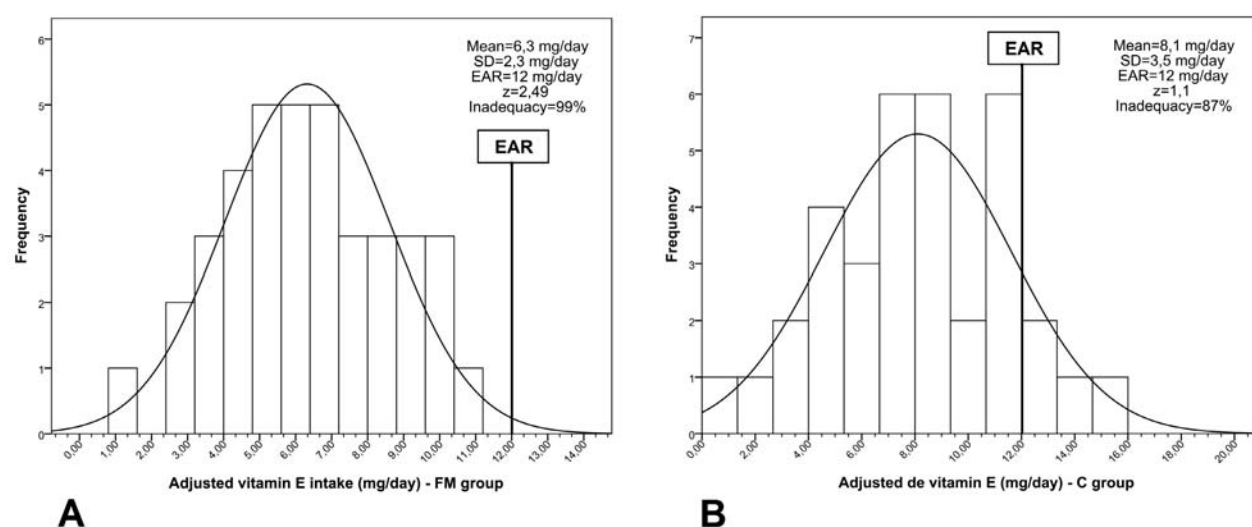


Figure 2: Prevalence of vitamin E intake inadequacy amongst women with fibromyalgia and the control group.

The bars correspond to the frequency distribution of vitamin E intake, based on the analysis of the 3-day food records for the group with fibromyalgia (FM group – A) and control group (C group – B). The Gaussian curve that overlaps the bars represents normal distribution. The bold vertical line represents the EAR for vitamin E (12 mg/day). ANOVA was applied to adjust the intake for *between-person* and *within-person* variance.

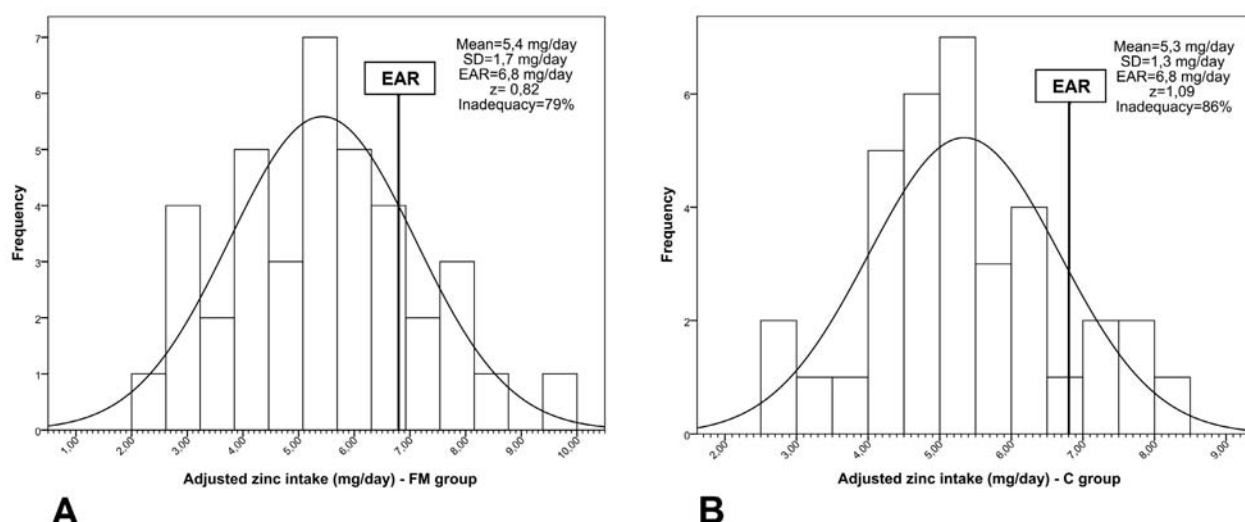


Figure 3: Prevalence of zinc intake inadequacy amongst women with fibromyalgia and the control group.

The bars correspond to the frequency distribution of zinc intake, based on the analysis of the 3-day food records for the group with fibromyalgia (FM group – A) and control group (C group – B). The Gaussian curve that overlaps the bars represents normal distribution. The bold vertical line represents the EAR for zinc (6.8 mg/day). ANOVA was applied to adjust the intake for *between-person* and *within-person* variance.

Assessment of nutritional status

In the FM group, 39.5% of women were classified as having normal weight and 60.5% as being overweight. In the control group, normal weight was 48.6% and overweight was 51.4%. There was no difference between groups in relation to nutritional status ($p > 0.05$).

Understanding that food intake excess that leads to obesity does not mean that the requirements for nutrients are achieved, the association between BMI and consumption of antioxidant micronutrients was evaluated. BMI did not differ between the two groups. There was a weak negative correlation between BMI and vitamin A ($r = -0.24$) and a moderate negative correlation between BMI and vitamin C ($r = -0.33$), suggesting that the quality of the diet in terms of antioxidants worsens as the body weight increases.

Socioeconomic characteristics, antioxidant intake, pain, and quality of life

The socioeconomic status differed between groups in level of education, economic classification, and the estimated per capita income ($p < 0.05$). The control group reached higher levels for these variables (data not shown). Most healthy women had a formal employment and FM patients used to work on domestic activities. Among the 47.4% of housewives with FM, 15.8% reported medical leave of absence or disability retirement.

The socioeconomic status of patients with FM was related to the intake of antioxidant micronutrients. There was moderate positive correlation ($r = 0.33$) between education level and vitamin A intake, in addition to per capita income and vitamin C ($r = 0.37$). Zinc showed moderate negative correlation with the level of education ($r = -0.32$).

The number of tender points among fibromyalgic patients was associated with the socioeconomic profile and antioxidant intake. Regarding socioeconomic conditions, the number of tender points was correlated with the educational level ($r = -0.41$ – moderate negative correlation). In the case of intake of vitamins and minerals it was seen that the number of tender points is associated with zinc intake ($r = 0.35$ – moderate positive correlation).

Table III shows the association between some foods with high total antioxidant capacity and parameters of pain. Coffee/tea and pear intake were significantly correlated with pain and quality of life of patients with FM. The higher the frequency of coffee/tea intake, the lower the number of tender points (moderate negative correlation). The same hap-

Table II. Intake of antioxidant micronutrients from 3-day food records.

		FM (<i>n</i> = 38)	Control (<i>n</i> = 35)	
	EAR	Mean (SD)	Mean (SD)	<i>p</i>
Vit. A ($\mu\text{g/day}$) ^a	500	292.2 (130.7)	403.2 (202.5)	< 0.001*
Vit. C (mg/day) ^a	60	62.0 (43.5)	87.6 (45.0)	< 0.01*
Vit. E (mg/day) ^b	12	6.3 (2.3)	8.1 (3.5)	< 0.05*
Selenium ($\mu\text{g/day}$) ^a	45	48.3 (18.6)	54.1 (12.3)	< 0.01*
Zinc (mg/day) ^b	6.8	5.4 (1.7)	5.3 (1.3)	> 0.05

(*) Indicate statistically significant differences ($p < 0.05$) between the group with fibromyalgia and control with application of the Mann-Whitney (a) and Student's t-test (b). EAR = Estimated Average Requirement Vitamin A was calculated as Retinol Activity Equivalent. Vitamin E was calculated as Tocopherol Equivalent (IOM, 2000; IOM 2001).

pened with the frequency of consumption of pears and tender points. Consumption of red fruits and dark chocolate was associated with quality of life, seen through the impact of the FM (FIQ) questionnaire. The FIQ score dropped as the intake of red fruits increased (moderate negative correlation). Likewise, there was moderate negative correlation between FIQ and dark chocolate.

The variable pain threshold also correlated with the scores for physical activity in the FM group. The physical activity at work, sports, and leisure were different between groups ($p < 0.01$), although the final score did not differ ($p > 0.05$). During work, women with FM achieved higher scores of physical effort, when compared to the control group ($p < 0.001$). Still, in the FM group the score of total physical activity was the only item that correlated with pain: as the physical activity score increased, pain sensitivity decreased, meaning that more exercise resulted in less pain ($r = 0.32$ – moderate positive correlation). Sports activity was positively correlated with education ($r = 0.40$ – moderate correlation) and physical activity during leisure was positively correlated with education ($r = 0.32$ – moderate correlation) and with per capita income ($r = 0.49$ – moderate correlation) of women with FM.

Glutathione content in saliva

Total glutathione content was determined in a sub-sample composed of 16 women with FM and 17 healthy women, selected from the first ones until the sample size calculation was achieved ($\alpha = 5\%$, $\beta = 10\%$). There was not difference between the groups. Moreover, there was no correlation between antioxidant intake and salivary glutathione in both groups, as well as between the parameters of pain and salivary glutathione in patients with FM (data not shown).

Table III. Correlations between pain/quality of life and consumption of foods with high antioxidant content (FFQ) – FM group.

	Pain/quality of life		
	FIQ	Fischer	Tender points
Coffee/tea	$r = -0.086$ $p > 0.05$	$r = 0.211$ $p > 0.05$	$r = -0.346^*$ $p < 0.05$
Red fruits	$r = -0.342^*$ $p < 0.05$	$r = -0.089$ $p > 0.05$	$r = -0.147$ $p > 0.05$
Pears	$r = -0.029$ $p > 0.05$	$r = 0.193$ $p > 0.05$	$r = -0.331^*$ $p < 0.05$
Dark chocolate	$r = -0.404^*$ $p < 0.05$	$r = -0.047$ $p > 0.05$	$r = -0.265$ $p > 0.05$

Results correspond to the correlation coefficient (r) which represents the strength of positive or negative association between the consumption of foods listed in the table and parameters of pain and quality of life. (*) Indicates statistically significant associations ($p < 0.05$) with application of the Spearman's correlation coefficient.

Discussion

The characteristics of FM women in our study were similar to other women concerning quality of life and pain [37, 38].

Regarding the intake of foods with high total antioxidant capacity, there were few differences between FM and non-FM women, suggesting an eating pattern qualitatively similar. In the case of FM women, intake of pears, berries, tea/coffee, and dark chocolate showed a moderate association with lower numbers of tender points as well as with improved quality of life. Coffee, as well as tea and chocolate, has high concentrations of polyphenols [39] and presents adjuvant analgesic action from caffeine [40].

Red fruits and pears are among the fruits with the highest antioxidant activity [41]. For this reason, in this FM group studied, it would be possible that antioxidants protect the patients from chronic pain by inhibiting oxidative degradation and influencing muscle hypoperfusion and oxidative stress in tender points of FM, as it was previously postulated [13]. The association between anti-inflammatory activity of polyphenols through NF- κ B pathway modulation may also be a possibility that has been explored [42, 43].

It is interesting to note that hydroxyl group contents in red fruits and pears differ from vegetable juices. In addition, bioavailability could be another aspect that would influence absorption of these food antioxidants [44, 45]. It is difficult to describe how these aspects would interfere with our results, however, they could be explored in future studies as a possible explanation as to why the association with pain was not found in vegetable juices as compared to red fruits and pears, even considering that the FM group consumed vegetable juices more frequently than the control group. Vegetables have high amounts of carotenoids and ascorbic acid and lower concentrations of phenolic compounds compared to coffee/tea, pears, red fruits, and dark chocolate [46].

The FM group had lower intakes of vitamins A, E, C and of selenium compared to the control group. Interventional studies [47, 48] have pointed out that vegetarian and vegan diets, rich in antioxidants as carotenoids, lycopene, quercetin, myricetin, kaempferol and others, decrease symptoms caused by FM and that antioxidant supplementation could also be an option [16, 17]. Antioxidants could promote vasodilatation, minimizing pain caused by muscle lactate accumulation and ischemia, and also disrupt oxidative stress generated by ROS/ERN after blood reperfusion [16, 49].

The prevalence of FM patients' inadequate intake of antioxidants in this study, however, was higher than in the control group for all micronutrients studied, except for zinc, which still was highly inadequate. The lack of association between intake of these micronutrients with pain and quality of life can complement the qualitative assessment of frequency of consumption, when the association between vegetable consumption and parameters of pain or quality of life was not found. These findings point to the possibility of minimizing the effect of pain in women with FM by ingest-

ing foods rich in phenolic compounds rather than foods rich in antioxidant nutrients, such as vitamins and minerals.

It is important to take into consideration that the alcohol content of wine and beer could play a role on ameliorating pain since it causes increased levels of gamma-aminobutyric acid in the brain, as demonstrated by *Kim et al.* (2013) [50].

Although zinc is an enzymatic cofactor for the antioxidant enzyme SOD, its intake was positively associated with the number of tender points in this study. It was not an expected result; nevertheless, it is relevant to mention that other enzymes and endogenous antioxidants related to the antioxidant system could be involved in the balance of antioxidant status levels and pain.

Overall the intake of antioxidant micronutrients was low in both groups, and worse among FM women as compared to the women in the control group. This finding may be related to a lower socioeconomic status and educational level in FM women. Several studies corroborate the present study when pointing to the low economic and educational status in this population [2]. The worse socioeconomic status among FM women is understandable since most of them were housewives, were under medical leave of absence or were retired for disability due to illness. People with FM have a higher risk of unemployment; but attempts to adapt with the illness to work life, like adjustments in the workload, provide reduction in physical and mental health symptoms, ensure higher income and greater social support [51].

The educational level was related to fewer tender points. This may impact the understanding of the illness and self care, including a better diet quality. Another study found correlations between employment, higher income and education with minor symptoms [51].

Regarding vitamin A intake, the lower the level of education, the lower the intake; and the lower the per capita income, the lower the intake of vitamin C. Other studies indicate that consumption of fruits and vegetables, main sources of vitamins, minerals and antioxidants, is closely linked to the socioeconomic conditions of the population in general [52, 53].

In addition to the socioeconomic variables, the results revealed that women with higher BMI consumed less vitamins A and C. Since a high prevalence of overweight patients has been demonstrated [54, 55], attention is needed to reinforce nutritional education in this group.

The high prevalence of overweight in FM patients can be explained, among other factors, by insufficient physical activity, since the symptoms generate functional disability [37, 38]. In our study, both groups showed no difference between the overall level of physical activity, as well as in another study [38]. However, when separated into the categories work, sports, and leisure, there were differences between the groups. The FM group had lower scores for physical activities in sports and leisure and the highest score for physical activity performed during work. Total physical activity was correlated with a better outcome since FM women show a decreased sensitivity to pain in the trapezius muscle. Hypoxia and muscle vasoconstriction leading to pain in FM can be prevented by vasodilator

influences, such as physical activity, and relieve the symptoms [49]. Physical activity from sports and leisure, which was lower in the FM group in this study, was positively correlated with education and per capita income, indicating again that the socioeconomic status of women with FM can preclude factors that could act on minimizing pain.

Regarding the assessment of glutathione status, the results showed no difference between the FM and the control groups, differing from other studies that evaluated blood samples [14, 17]. There was no possibility of comparing the glutathione results obtained in this study of with those of other studies, because the present study is the first to evaluate this parameter in the saliva of FM patients. We understood that, when measuring GSH content of saliva, we could minimize ethical issues related to the blood sample collecting procedure. Beyond the expected risks of collecting blood samples, the emotional stress caused by the procedure could increase the pain and interfere with the results, considering that the physical examination was performed on the same day that the samples were collected.

No correlations between the estimated intake of antioxidants and salivary total GSH and GSSG were found in the FM group. *Naziroğlu et al.* [17] evaluated patients with FM and a control group before and after supplementation with vitamins C and E for 12 weeks, and found a significant increase in the levels of erythrocyte GSH. However, the assessment of the antioxidant potential was based on supplements and distinct biological samples used in this study.

Our study found no correlation between the components of total glutathione and pain or quality of life. *Naziroğlu et al.* [17] also monitored parameters related to pain before and after supplementation and even with the improvement in glutathione status found no difference between the number of tender points and pain intensity by Visual Analog Scale. By contrast, another study showed improvements regarding pain when a diet rich in antioxidants was offered, which had similar concentrations of vitamin C and above the recommended intake concentrations for other antioxidant micronutrients [48].

In the present study, the sub-sample used for the estimation of glutathione may have limited the investigation of correlation between antioxidant intake and GSH levels. Despite this limitation, inadequate intake of fat-soluble antioxidant vitamins (vitamins A and E) and cofactors of antioxidant enzymes (selenium and zinc), important for maintenance of the redox state (GSH/GSSG), could explain the lack of association with glutathione status even considering that the intake was higher in the control than in the FM group for the majority of antioxidants. Additionally, the absence of paring between socioeconomic groups was a limitation.

Although this study does not corroborate the hypothesis of oxidative stress on the antioxidant parameter measured in saliva, it was possible to demonstrate low intake of antioxidant micronutrients in patients with FM. It also sustained the findings of a correlation between diet rich in polyphenols and improvement of symptoms related to the

syndrome. This is the first study to evaluate the relationship between the consumption of antioxidant foods, glutathione status and parameters of pain in women with FM. These preliminary findings indicate the need to explore a linkage of pathways relating gene-regulatory expression, oxidative stress, and anti-inflammatory response with pain in FM.

Further studies could explore this relationship as well as the effect of foods rich in phenolic compounds and other antioxidants in the treatment of this syndrome.

References

- Wolfe, F., Smythe, H.A., Yunus, M.B., Bennett, R.M., Bombardier, C., Goldenberg, D.L., Tugwell, P., Campbell, S.M., Abeles, M., Clark, P., Fam, A.G., Farber, S.J., Fiechtner, J.J., Franklin, C.M., Gatter, R.A., Hamaty, D., Lessard, J., Lichtbroun, A.S. and Masi, A.T. (1990) The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum.* 33, 160–172.
- Queiroz, L.P. (2013) Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Curr. Pain Headache Rep.* 17, 356–361.
- Kaplan, R.M., Schmidt, S.M. and Cronan, T.A. (2000) Quality of well being in patients with fibromyalgia. *J. Rheumatol.* 27, 785–789.
- Iannuccelli, C., Di Franco, M., Alessandri, C., Guzzo, M.P., Croia, C., Di Sabato, F., Foti, M. And Valesini, G. (2010) Pathophysiology of fibromyalgia: a comparison with the tension-type headache, a localized pain syndrome. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1193, 78–83.
- Crofford, L.J., Pillemer, S.R., Kalogeras, K.T., Cash, J.M., Michelson, D., Kling, M.A., Sternberg, E.M., Gold, P.W., Chrousos, G.P. and Wilder, R.L. (1994) Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 11, 1583–1592.
- Mapping Genes for Fibromyalgia. (2004) NIAMS Spotlight on Research, Fibromyalgia: summaries of research. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Disease. <http://www.niams.nih.gov>.
- Üçeyler, N., Hauser, W. and Sommer, C. (2011) Systemic review with meta-analysis: cytokines in fibromyalgia syndrome. *BMC Musculoskeletal Disord.* 12, 245.
- Bagis, S., Tamer, L., Sahin, G., Bilgin, R., Guler, H., Ercan, B. and Erdogan, C. (2005) Free radicals and antioxidants in primary fibromyalgia: an oxidative stress disorder. *Rheumatol. Int.* 25, 188–190.
- Dickinson, B.C. and Chang, C.J. (2011) Chemistry and biology of reactive oxygen species in signaling or stress responses. *Nat. Chem. Biol.* 7, 504–511.
- Jones, D.P. (2006) Disruption of mitochondrial redox circuitry in oxidative stress. *Chem. Biol. Interact.* 163, 38–53.
- Fassbender, H.G. and Wegner, K. (1973) Morphology and pathogenesis of soft-tissue rheumatism. *Z. Rheumaforsch.* 32, 355–374.
- Lund, N., Bengtsson, A. and Thorborg, P. (1986) Muscle tissue oxygen pressure in primary fibromyalgia. *Scand. J. Rheumatol.* 15, 165–173.
- Jeschonneck, M., Grohmann, G., Hein, G. and Sprott, H. (2000) Abnormal microcirculation and temperature in skin above tender points in patients with fibromyalgia. *Rheumatology (Oxford)* 39, 917–921.
- Sendur, O.F., Turan, Y., Tastaban, E., Yenisey, C. and Serter, M. (2009) Serum antioxidants and nitric oxide levels in fibromyalgia: a controlled study. *Rheumatol. Int.* 29, 629–633.
- Ozgocmen, S., Ozyurt, H., Sogut, S. and Akyol, O. (2006) Current concepts in the pathophysiology of FM: the potential role of oxidative stress and nitric oxide. *Rheumatol. Int.* 26, 585–597.
- Altindag, O. and Celik, H. (2006) Total antioxidant capacity and the severity of the pain in patients with fibromyalgia. *Redox. Rep.* 11, 131–135.
- Naziroğlu, M., Akkuş, S., Soyupek, F., Yalman, K., Çelik, Ö., Eriş, S. and Uslusoy, G.A. (2010) Vitamin C and E combination supplementation with exercise modulates oxidative stress in blood of patients with fibromyalgia. *Stress* 13, 498–505.
- Wu, G., Fang, Y.Z., Yang, S., Lupton, J.R. and Turner, N.D. (2004) Glutathione metabolism and its implications for health. *J. Nutr.* 134, 489–492.
- Espinosa-Diez, C., Miguel, V., Mennerich, D., Kietzmann, T., Sánchez-Pérez, P., Cadenas, S. And Lamas, S. (2015) Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress. *Redox Biol.* 21, 183–197.
- Rock, C.L., Jacob, R.A. and Bowen, P.E. (1996) Update on the biological characteristics of the antioxidant micronutrients: vitamin C, vitamin E, and the carotenoids. *J. Am. Diet. Assoc.* 96, 693–702.
- Rice-Evans, C.A., Miller, N.J. and Paganga, G. (1997) Antioxidant properties of phenolic compounds. *Trends Plant. Sci.* 4, 304–309.
- Powell, S.R. (2000) The antioxidant properties of zinc. *J. Nutr.* 130: 1447S–1454S.
- Kaulmann, A. and Bohn, T. (2014) Carotenoids, inflammation, and oxidative stress-implications of cellular signaling pathways and relation to chronic disease prevention. *Nutr. Res.* 34, 907–929.
- Block, G. (1989) Human dietary assessment: methods and issues. *Prev. Med.* 18, 653–660.
- Beaton, G.H. (1994) Criteria of an adequate intake. In: *Modern Nutrition in Health and Disease* (Shils, M.E., Olson, J.A. and Shike, M. eds.), ed. 8, pp. 1491–1505, Lea & Febiger, Philadelphia, PA, USA.
- Institute of Medicine (IOM). (2000) Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes (DRI) for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids. National Academy Press, Washington, DC, USA.
- Institute of Medicine (IOM). (2001) Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes (DRI) for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. National Academy Press, Washington, DC, USA.
- Nunes, L.A.S., Mussavira, S. and Bindhu, O.S. (2015) Clinical and diagnostic utility of saliva as a non-invasive diagnostic fluid: a systematic review. *Biochem. Med.* 25, 177–192.
- Navazesh, M. (1993) Methods of collecting saliva. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 694, 72–77.
- Marques, A.P., Santos, A.M.B., Assumpção, A., Matsutani, L.A., Lage, L.V. and Pereira, C.A.B. (2006) Validação da versão brasileira do Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). *Rev. Bras. Reumatol.* 46, 24–31.
- Braakhuis, A.J., Hopkins, W.G., Lowe, T.E. and Rush, E.C. (2011) Development and validation of a food-frequency questionnaire to assess short-term antioxidant intake in athletes. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 21, 105–112.
- Baecke, J.A., Burema, J. and Frijters, J.E. (1982) A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 36, 936–942.
- Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa – ABER, 2012. (2013) Dados com base no Levantamento Sócio Econômico – IBOPE, 2010. <http://www.abep.org>.
- World Health Organization. (1995) Physical status: the use and interpretation of anthropometry. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L. and Randall, R.J. (1951) Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 193, 265–275.
- Jones, D.P. (2002) Redox potential of GSH/GSSG couple: assay and biological significance. *Methods Enzymol.* 348, 93–112.

37. Góes, S.M., Leite, N., Shay, B.L., Homann, D., Stefanello, J.M. and Rodacki, A.L. (2012) Functional capacity, muscle strength and falls in women with fibromyalgia. *Clin. Biomech. (Bristol, Avon)*. 27, 578–583.
38. Hamnes, B., Mowinckel, P., Kjekshus, I. and Hagen, K.B. (2012) Effects of a one week multidisciplinary inpatient self-management programme for patients with fibromyalgia: a randomised controlled trial. *BMC Musculoskelet. Disord.* 13, 189.
39. Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C. and Jiménez, L. (2004) Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr.* 79, 727–747.
40. Sawynok, J. (2011) Caffeine and pain. *Pain* 152, 726–729.
41. Sun, J., Chu, Y.F., Wu, X. and Liu, R.H. (2002) Antioxidant and antiproliferative activities of common fruits. *J. Agric. Food Chem.* 50, 7449–7454.
42. Wahyudi, S. and Sargowo, D. (2007) Green tea polyphenols inhibit oxidized LDL-induced NF- κ B activation in human umbilical vein endothelial cells. *Acta. Med. Indones.* 39, 66–70.
43. Karunaweera, N., Raju, R., Gyengesi, E. and Münch, G. (2015) Plant polyphenols as inhibitors of NF- κ B induced cytokine production – a potential anti-inflammatory treatment for Alzheimer's disease? *Front. Mol. Neurosci.* 8, 24.
44. D'Archivio, M., Filesi, C., Vari, R., Scacciocchio B. and Masella, R. (2010) Bioavailability of the polyphenols: status and controversies. *Int. J. Mol. Sci.* 11, 1321–1342.
45. Serafini, M. and Morabito, G. (2012) The role of polyphenols in the modulation of plasma Non-Enzymatic Antioxidant Capacity (NEAC). *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 82, 228–232.
46. Liu, R.H. (2013) Dietary bioactive compounds and their health implications. *J. Food Sci.* 78, 18–25.
47. Hänninen, O., Kaartinen, K., Rauma, A.L., Nenonen, M., Törönen, R., Häkkinen, A.S., Adlercreutz, H. and Laakso, J. (2000) Antioxidants in vegan diet and rheumatic disorders. *Toxicology* 155, 45–53.
48. Donaldson, M.S., Speight, N. and Loomis, S. (2001) Fibromyalgia syndrome improved using a mostly raw vegetarian diet: an observational study. *BMC Complement. Altern. Med.* 1, 7.
49. Katz, D.L., Greene, L., Ali, A. and Faridi, Z. (2007) The pain of fibromyalgia syndrome is due to muscle hypoperfusion induced by regional vasomotor dysregulation. *Med. Hypotheses*. 69, 517–525.
50. Kim, C.H., Vincent, A., Clauw, D.J., Luedtke, C.A., Thompson, J.M., Schneekloth, T.D. and Oh, T.H. (2013) Association between alcohol consumption and symptom severity and quality of life in patients with fibromyalgia. *Arthritis Res. Ther.* 15, R42.
51. Rakovski, C., Zettel-Watson, L. and Rutledge, D. (2012) Association of employment and working conditions with physical and mental health symptoms for people with fibromyalgia. *Disabil. Rehabil.* 34, 1277–1283.
52. Blisard, N., Stewart, H. and Jolliffe, D. (2004) Low-income households' expenditures on fruits and vegetables. *Agric. Econ. Rep.* 833, 31.
53. Claro, R.M., Carmo, H.C.E., Machado, F.M.S. and Monteiro, C.A. (2007) Renda, preço dos alimentos e participação de frutas e hortaliças na dieta. *Rev. Saúde Públ.* 41, 12–20.
54. Bennett, R.M., Jones, J., Turk, D., Russell, I.J. and Matallana, L. (2007) An Internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet. Disord.* 8, 27.
55. Neumann, L., Lerner, E., Glazer, Y., Bolotin, A., Shefer, A. and Buskila, D. (2008) A cross-sectional study of the relationship between body mass index and clinical characteristics, tenderness measures, quality of life, and physical functioning in fibromyalgia patients. *Clin. Rheumatol.* 27, 1543–1547.

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Regina Maria Vilela
 Department of Nutrition
 Federal University of Paraná (UFPR)
 Av. Lothário Meissner, nº 632, Jardim Botânico
 Curitiba, PR
 Brazil
 regina.vilela@mail.mcgill.ca



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Original article

Food intake assessment and quality of life in women with fibromyalgia[☆]



Emmanuelle Dias Batista^{a,*}, Aline Andretta^a, Renata Costa de Miranda^b,
Jéssica Nehring^c, Eduardo dos Santos Paiva^a, Maria Eliana Madalozzo Schieferdecker^b

^a Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brazil

^b Post-Graduate Program on Food and Nutrition Security, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brazil

^c Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 27 August 2014

Accepted 2 March 2015

Available online 11 September 2015

Keywords:

Fibromyalgia

Quality of life

Pain

Food intake

Food registration

ABSTRACT

Objective: To compare the food intake of women with and without fibromyalgia and verify if the food intake of patients with fibromyalgia interferes with the pain and quality of life.

Methods: Study participants were women with fibromyalgia (FM) seen in Fibromyalgia Out-patient Clinic, Hospital das Clínicas/UFPR and a control group (CT) with healthy women. Data collection was conducted from March to October 2012. For the assessment of food intake we used the Food Registration and the analyzed items were total calories, carbohydrates, proteins, lipids, vitamins (A, C, B12, D and E) and minerals (folate, selenium, zinc, iron, calcium and magnesium). The software used was Avanutri Online[®]. To evaluate the quality of life, the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) and pain threshold were used.

Results: 43 patients with FM and 44 healthy women were evaluated. CT group showed a mean consumption of nutrients greater than FM group except for iron. However, only caloric intake, carbohydrates, proteins and lipids in grams and percentage of lipids, vitamin A, E, B12, folate, selenium and calcium were statistically significant. In FM group, there was a negative correlation between vitamin E and FIQ and a positive correlation between percentage of protein and pain threshold.

Conclusion: Women with FM showed a lower qualitative and quantitative intake in comparison with CT group. Only vitamin E correlated with quality of life and percentage of protein in the diet with sensation of pain.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

[☆] Study conducted at Department of Nutrition, Endocrinology and Rheumatology, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brazil.

* Corresponding author.

E-mail: emmanuelle.batista@yahoo.com (E.D. Batista).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbre.2015.08.015>

2255-5021/© 2015 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Avaliação da ingestão alimentar e qualidade de vida de mulheres com fibromialgia

R E S U M O

Palavras-chave:

Fibromialgia

Qualidade de vida

Dor

Ingestão alimentar

Registro alimentar

Objetivo: Comparar a ingestão alimentar de mulheres com e sem fibromialgia e verificar se a ingestão alimentar das pacientes com fibromialgia interfere na sensação de dor e qualidade de vida.

Métodos: Participaram do estudo mulheres com fibromialgia (FM) atendidas no Ambulatório de Fibromialgia do Hospital de Clínicas/UFPR e para o grupo controle (CT) foram convidadas mulheres saudáveis. A coleta de dados foi feita de março a outubro de 2012. Para a avaliação do consumo alimentar foi usado o Registro Alimentar e os itens analisados foram: calorias totais, carboidratos, proteínas, lipídeos, vitaminas (A, C, B12, D e E) e minerais (folato, selênio, zinco, cálcio, ferro e magnésio). O *software* usado foi o Avanutri Online®. Para avaliação da qualidade de vida foi usado o Questionário de Impacto da Fibromialgia (FIQ) e limiar doloroso.

Resultados: Foram avaliadas 43 pacientes com FM e 44 mulheres saudáveis. O grupo CT apresentou consumo médio de nutrientes superior ao grupo FM, com exceção para o ferro. Entretanto, somente a ingestão calórica, carboidratos, proteínas e lipídeos em gramas, porcentagem de lipídios, vitamina A, E, B12, folato, selênio e cálcio foram estatisticamente significativas. No grupo FM houve correlação negativa entre vitamina E e FIQ e correlação positiva entre porcentagem de proteína e limiar doloroso.

Conclusão: As mulheres com FM apresentaram ingestão qualitativamente e quantitativamente inferior ao grupo CT. Somente a vitamina E apresentou correlação com a qualidade de vida e a porcentagem de proteína na dieta com a sensação de dor.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Introduction

Fibromyalgia (FM) is one of the most frequent rheumatic diseases. In Brazil, FM affects about 2–3% of the population, usually appear between 30 and 35 years of age and is more common among women.^{1,2} According to the classification criteria of the American College of Rheumatology, the definition of this syndrome uses two variables: Bilateral pain above and below the waist plus axial pain and a widespread chronic pain over three months' duration, and pain on palpation of at least 11 of 18 specific sites in the body, known as tender points.³

Together with the pain, these patients often have a decrease in their quality of life due to symptoms such as sleep disturbances, fatigue, morning stiffness, subjective sense of accumulation of body fluids, extremity paresthesias, depression, headache, dizziness and bowel disorders.^{1,2}

Although its etiology and pathogenesis are not known, evidence suggests that some individuals may have a genetic predisposition to this disease when exposed to certain environmental factors. Studies suggest involvement of the hypothalamus–pituitary–adrenal axis and the autonomic nervous system in response to stress in patients showing vulnerability for this disease, or its symptoms.^{4–6}

The eating habits of these patients are important, the reason for which studies have shown improvement in symptoms of the disease with a balanced and healthy diet.^{7–10}

Vegetarian diets appear to alleviate some symptoms of FM, and this may be due to their low fat and protein content, high levels of fiber, vitamin C, beta carotene, minerals (magnesium,

potassium, zinc, selenium) and antioxidants.⁸ According to the Brazilian Society of Rheumatology, care must be taken with nutrition in FM patients, for instance, reducing the consumption of sugar, salt, fat and alcohol and increasing the intake of fiber, fruits, vegetables and fluids in order to avoid the appearance of other chronic diseases and of overweight.⁹ Specific micronutrients such as calcium (Ca) and magnesium (Mg) are important in muscle contractions, for helping to produce muscle spasms and nerve impulses. Evidence shows that increasing intake of food sources of tryptophan can be beneficial, because this amino acid plays a role in serotonin synthesis.¹⁰

The strategy for the treatment of fibromyalgia requires a multidisciplinary approach, with or without pharmacological treatment.

The aim of this study is to compare the food intake of women with and without fibromyalgia and verify if the food intake of fibromyalgia patients interferes with their perception of pain and with quality of life.

Patients and methods

This is an analytical, cross-sectional, observational study. The project was approved by the Human Research Ethics Committee of Hospital das Clínicas, Universidade Federal do Paraná (CEP-HC/UFPR). Female patients diagnosed with fibromyalgia seen in the Fibromyalgia Outpatient Clinic, Hospital das Clínicas/UFPR, aged between 18 and 60 years, were recruited for this study. For the control group (CT), healthy women in

the same age group were invited. All women in the study signed an Informed Consent Form. The exclusion criteria in the study were medication change in the last four weeks, use of corticosteroids and vitamin supplements, unbalanced hypothyroidism, being pregnant or breastfeeding, illiterate women, and food registration not filled. Data collection took place between March and October 2012.

For the assessment of food consumption, a Food Registry was used. Each volunteer was instructed to register three non-consecutive days of dieting (two weekdays and one weekend day) and should include detailed foods or preparations. Later the data were tabulated in the Avanutri Online® software and the mean 3-day intake was adjusted to reduce intrapersonal and interpersonal variation. The items examined were total calories, carbohydrates, proteins, lipids, vitamins (A, C, B12, D and E) and minerals (folate, selenium, zinc, iron, calcium and magnesium). To assess the adequacy of macronutrients (carbohydrates, proteins and lipids), AMDR (Acceptable Macronutrient Distribution Range)¹¹ was used as the base; for vitamins and minerals, EAR (Estimated Average Requirements) was used.^{12,13}

To analyze the subjects' quality of life, the participants completed the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ).¹⁴ FIQ assesses how much the disease interferes with day-to-day activities through a score from 0 to 100. Thus, the closer to 100, the greater the impact of the disease on quality of life.

To measure pain threshold, the Fisher algometer, a device that determines the intensity of pressure on a particular area, was used. In this study, the area used to check the intensity of pain endured by the subject was the right trapezius muscle. The measurements were performed in triplicate by the same examiner.

The nutritional status of the study participants was measured using the Body Mass Index (BMI), according to the World Health Organization (WHO 1998).¹⁵ To calculate the height, we used a Tonelli & Gomes stadiometer. Body weight was measured with the participants wearing the minimum amount of clothes on a portable digital scale with a maximum capacity of 150 kg.

For statistical analysis, the Mann-Whitney U test was used to detect differences between means of non-parametric data, and Spearman correlation was applied for non-parametric data. R software version 2.11.1 (2010-5-31) Statgraphics Centurion and SPSS Statistics 17.0 were used in the statistical analysis. The level of significance was set at $p \leq 0.05$.

Results

103 women were evaluated in this study; of this total, 16 were excluded for lack of data on their Food Register. The final sample consisted of 43 patients with fibromyalgia and 44 controls. Age and BMI were similar in both groups, while pain threshold, FIQ and calorie intake were significantly different (Table 1).

The proper distribution of macronutrients in the diet of FM patients was 88.37% ($n=38$) for carbohydrates (CHO), 97.67% ($n=42$) for proteins (PTN), and 74.42% ($n=32$) for lipids (LIP). On the other hand, in control group, 86.36% ($n=38$) of patients exhibited a suitable distribution of CHO, 100% ($n=44$) of PTN, and 79.55% ($n=35$) of LIP. In FM group, inadequate intake of micronutrients was present in over 65% of patients, except for consumption of iron and selenium, with 100% of adequacy. In CT group, the micronutrients that showed the highest percentage of adequacy were selenium with 100% and iron with 77.27%. Folate intake was inappropriate in 100% and the other micronutrients presented low intake percentages of adequacy (Table 2).

When CHO, PTN and LIP intake (in g) was compared between FM versus CT group, a statistical difference was noted. However, when the percentage of adequacy of these same nutrients was compared, only LIP showed difference (Table 3).

As for micronutrient intake, CT group showed an adjusted mean intake higher than FM group, except for iron. Vitamin A, E, B12, folate, selenium, calcium and iron intakes showed a statistically significant difference (Table 4).

In the correlations of FIQ and pain threshold versus nutrient intake in FM group, it was observed that vitamin E showed a moderate and negative correlation with FIQ, and %PTN presented a moderate and positive correlation with pain threshold (Table 5).

Discussion

FM and CT groups showed no statistical difference in the variables age and BMI, revealing homogeneity. As expected, FIQ and pain threshold values were different, but the control group food intake was higher with respect to calories.

FM group had a lower adjusted mean intake of macronutrients (in grams), vitamins and minerals versus CT subjects, with the exception of iron. However, vitamin A, E, B12, folate, selenium and calcium intakes were statistically significant. The

Table 1 – Sample characterization.

	FM ($n=43$) Mean \pm SD	CT ($n=44$) Mean \pm SD	p-Value
Age	49 \pm 7.92	46.8 \pm 10.36	0.4911
BMI (kg/m ²)	26.96 \pm 4.64	25.72 \pm 3.76	0.1841
Pain threshold (kg/cm ²)	2.87 \pm 0.76	5.33 \pm 1.65	<0.0001 ^a
FIQ (0-100)	69.12 \pm 18.85	8.63 \pm 10.78	<0.0001 ^a
kcal	1442.5 \pm 409	1752 \pm 451.1	0.0024 ^a

FM, fibromyalgia group; CT, control group; SD, standard deviation; BMI, Body Mass Index; FIQ, Fibromyalgia Impact Questionnaire; p-value, value of the probability associated with the tested statistics.

^a Statistically significant difference ($p < 0.05$) between FM and CT groups with Mann-Whitney test.

Table 2 – The adequacy of food intake of fibromyalgia patients and controls.

Intake	Reference value	FM		CT	
		Suitable % (n)	Inadequate % (n)	Suitable % (n)	Inadequate % (n)
CHO (%)	45–65	88.37 (38)	11.63 (5)	86.36 (38)	13.64 (6)
PTN (%)	10–35	97.67 (42)	2.33 (1)	100 (44)	–
LIP (%)	20–35	74.42 (32)	25.58 (11)	79.55 (35)	20.45 (9)
Vitamin A (µg/d)	500	13.95 (6)	86.05 (37)	29.55 (13)	70.45 (31)
Vitamin C (mg/d)	60	23.26 (10)	76.74 (33)	45.45 (20)	54.55 (24)
Vitamin D (µg/d)	10	–	100 (43)	2.27 (1)	97.73 (43)
Vitamin E (mg/d)	12	9.3 (4)	90.7 (39)	2.27 (1)	97.73 (43)
Vitamin B12 (µg/d)	2	30.23 (13)	69.77 (30)	47.73 (21)	52.27 (23)
Folate (µg/d)	320	–	100 (43)	–	100 (44)
Selenium (µg/d)	45	100 (43)	–	100 (44)	–
Zinc (mg/d)	6.8	32.56 (14)	67.44 (29)	29.54 (13)	70.46 (31)
Calcium (mg/d)	800/1000 ^a	2.33 (1)	97.67 (42)	4.55 (2)	95.45 (42)
Iron (mg/d)	8.1/5 ^b	100 (43)	–	77.27 (34)	22.73 (10)
Magnesium (mg/dl)	255/265 ^c	–	100 (43)	2.27 (1)	97.73 (43)

FM, fibromyalgia group; CT, control group; %CHO, carbohydrate intake percentage; PTN%, protein intake percentage; LIP%, lipid intake percentage; n, number of patients.

^a 19–50 years: 800 mg/d and >51 years: 1000 mg/d.

^b 19–50 years: 8.1 mg/d and >51 years: 5 mg/d.

^c 19–30 years: 255 mg/d and >31 years: 265 mg/d.

Table 3 – Macronutrient food intake in fibromyalgia and control groups.

	AMDR	FM (n = 43) Mean ± SD	CT (n = 44) Mean ± SD	p-Value
Carbohydrates (g)	–	191.79 ± 62.05	226.48 ± 65.06	0.0152 ^a
Carbohydrates (%)	45–65	52.95 ± 6.33	51.72 ± 5.56	0.4474
Proteins (g)	–	58.57 ± 18.97	68.5 ± 17.9	0.0102 ^a
Proteins (%)	10–35	16.5 ± 3.57	15.87 ± 3.2	0.2136
Lipids (g)	–	45.78 ± 17.28	61.05 ± 20.45	0.0007 ^a
Lipids (%)	20–35	28.15 ± 5.69	31.01 ± 4.96	0.0214 ^a

FM, fibromyalgia group; CT, control group; SD, standard deviation; AMDR, Acceptable Macronutrient Distribution Ranges; p-value, value of the probability associated with the tested statistics.

^a Statistically significant difference ($p < 0.05$) between FM and CT groups with Mann–Whitney test.

Table 4 – Micronutrient food intake in fibromyalgia and control groups.

	EAR	FM (n = 43) Mean ± SD	CT (n = 44) Mean ± SD	p-Value
Vitamin A (µg/d)	500	302.7 ± 231.29	446.14 ± 274.03	0.0021 ^a
Vitamin C (mg/d)	60	49.47 ± 29.27	66.9 ± 51.73	0.2571
Vitamin D (µg/d)	10	1.78 ± 1.65	2.04 ± 1.98	0.4348
Vitamin E (mg/d)	12	6.58 ± 3.83	10.29 ± 0.87	<0.0001 ^a
Vitamin B12 (µg/d)	2	1.96 ± 2.2	2.4 ± 1.85	0.0359 ^a
Folate (µg/d)	320	83.29 ± 55.27	101.27 ± 0.05	0.0015 ^a
Selenium (µg/d)	45	48.46 ± 0.07	51.97 ± 0.09	<0.0001 ^a
Zinc (mg/d)	6.8	5.67 ± 2.59	5.75 ± 2.36	0.8221
Calcium (mg/d)	800/1000 ^b	404.13 ± 235.53	510.87 ± 210.2	0.0428 ^a
Iron (mg/d)	8.1/5 ^c	11.64 ± 0.23	9.52 ± 3.78	<0.0001 ^a
Magnesium (mg/dl)	255/265 ^d	135.84 ± 58.87	149.86 ± 49.9	0.1712

FM, fibromyalgia group; CT, control group; SD, standard deviation; EAR, Estimated Average Requirement; p-value, value of the probability associated with the tested statistics.

^a Statistically significant difference ($p < 0.05$) between FM and CT groups with Mann–Whitney test.

^b 19–50 years: 800 mg/d and >51 years: 1000 mg/d.

^c 19–50 years: 8.1 mg/d and >51 years: 5 mg/d.

^d 19–30 years: 255 mg/d and >31 years: 265 mg/d.

Table 5 – Relationship among food intake, FIQ and pain threshold in FM group.

	FIQ		Pain threshold	
	r	p-Value	r	p-Value
Kcal	–0.032	0.837	–0.171	0.273
PTN (g)	–0.005	0.976	0.180	0.247
PTN (%)	0.129	0.410	0.358	0.018 ^a
CHO (g)	–0.122	0.437	–0.247	0.111
CHO (%)	–0.166	0.287	–0.147	0.345
LIP (g)	–0.063	0.688	–0.126	0.421
LIP (%)	–0.104	0.506	–0.019	0.901
Vitamin A (μg/d)	–0.131	0.403	–0.005	0.975
Vitamin C (mg/d)	0.189	0.224	–0.160	0.305
Vitamin D (μg/d)	0.05	0.749	0.106	0.498
Vitamin E (mg/d)	–0.303	0.048 ^a	0.198	0.203
Vitamin B12 (μg/d)	0.253	0.102	–0.025	0.875
Folate (μg/d)	0.018	0.910	0.159	0.310
Selenium (μg/d)	–0.068	0.665	–0.187	0.229
Zinc (mg/d)	0.176	0.260	0.159	0.310
Calcium (mg/d)	–0.085	0.587	0.200	0.200
Iron (mg/d)	0.191	0.221	0.064	0.685
Magnesium (mg/dl)	0.207	0.183	0.185	0.236

FIQ, Fibromyalgia Impact Questionnaire; PT, pain threshold; r, correlation coefficient; p-value, value of the probability associated with the tested statistics.

^a Statistically significant difference ($p < 0.05$), with Spearman correlation.

results indicate that FM patients presented qualitatively and quantitatively lower intakes *versus* CT subjects.

The combination of the antioxidants found in vitamins and minerals with analgesic agents can reduce the doses of these drugs and consequently improve the sensation of pain of FM patients. It was also demonstrated that antioxidants are critical in reducing the oxidative stress induced by FM.¹⁶ Based on this study, it was noted that a proper nutritional guidance for these patients can decrease the symptoms of the disease.

In most of the FM subjects, an inadequate ingestion of vitamin C was observed. Richard et al.¹⁶ showed that the prolonged use of analgesics can increase the excretion of vitamin C and potassium, causing, as a result, iron deficiency anemia. Women with FM exhibited an adequate intake of iron, and the presence of anemia was not assessed in this study. Maintaining a healthy and balanced diet with vitamins and minerals is important to minimize future deficiency in their blood levels.

When pain threshold and FIQ were related to food intake of FM patients, vitamin E showed a moderate and negative correlation with FIQ, indicating that the higher the intake of this vitamin, the better would be the quality of life. Studies show that antioxidant-rich diets improve the symptoms of FM by promoting vasodilation. Katz et al.¹⁷ explain that the pain in FM might occur due to vasomotor dysregulation, which in turn causes muscle hypoperfusion.

In the study by Sakarya et al.,¹⁸ the authors evaluated blood levels of antioxidant vitamins and magnesium and correlated with clinical parameters of FM. The authors found no correlation between vitamins A, C, E and Mg levels, number of tender points, pain severity, functional ability and depression in patients with FM. The results suggest that poor intake of these nutrients do not necessarily signify low blood levels.

%PTN in the nutrition of FM women had a moderate and positive correlation with pain threshold, showing that the

higher the protein percentage, the greater the tolerance to pain. Patients with FM showed PTN intake within AMDR recommendations, and arguably if this percentage were outside normal range, the result would not be the same. The study by Shiavon and Portero¹⁹ evaluated protein origin, concluding that the lower consumption of animal protein and the higher consumption of vegetable protein, associated with the consumption of fruits, vegetables and legumes, provide a healthier state to body tissues. But our study did not assess the ingested PTN quality; thus, it was not possible to check if the intake of PTN of different origins would interfere differently in pain threshold.

A relationship between food intake and pain was also found in the study by Bell et al.²⁰; these authors found that folate and vitamin B12 are essential for regulation of central nervous system, and that their deficiency results in peripheral neuropathy pain. While vitamin C deficiency can cause myalgia and bone pain, vitamin D deficiency can cause musculoskeletal pain.

Although the relationship of the other studied nutrients in improving the quality of life and pain sensitivity has already been established, in our study, we could not verify any statistical correlation, possibly due to the small sample size or because of a highly inadequate intake of several micronutrients.

FM is a chronic disease that manifests itself differently from person to person, affecting the quality of life of patients thanks to physical and psychological symptoms. The pharmacological treatment alone is inadequate for most patients; thus, multidisciplinary approaches have been used in clinical practice. Studies have shown that the combination of moderate physical activity and supplementation/intake of antioxidants may be beneficial, because this combination plays a role in modulating oxidative stress.^{1,21,22}

Conclusion

Women with FM exhibited a qualitatively and quantitatively lower intake *versus* CT subjects. Vitamin E showed a moderate and negative correlation with quality of life and with percentage of protein in the diet, and a moderate and positive correlation with pain threshold. These results show the importance of a proper and healthy nutrition to improve FM symptoms. More studies are needed to determine the potential association between clinical parameters of FM and macronutrient and micronutrient intake.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Heymann RE, Paiva ES, Helfenstein MJ, Pollak DF, Martinez JE, Provenza JR, et al. Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. *Rev Bras Reumatol*. 2010;50:56–66.
2. Sociedade Brasileira de Reumatologia – SBR. Fibromialgia. SBR; 2004 [Projeto Diretrizes].
3. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1990;33:160–72.
4. Pillemer SR, Bradley LA, Crofford LJ, Moldofsky H, Chrousos GP. The neuroscience and endocrinology of fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1928–39.
5. Dadabhoy D, Crofford LL, Spaeth M, Russell IJ, Clauw DJ. Biology and therapy of fibromyalgia: evidence-based biomarkers for fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2008;10:211.
6. Buskila D, Sarzi-Puttini P. Biology and therapy of fibromyalgia: genetics aspects of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:218–22.
7. Siena LS, Marrone L. A influência da alimentação na redução ou no agravamento dos sintomas apresentados em pacientes portadores de fibromialgia. *Revista Saúde e Pesquisa*. 2010;3(3):339–43.
8. Donaldson MS, Speight N, Loomis S. Fibromyalgia syndrome improved using a mostly raw vegetarian diet: an observational study. *BMC Complement Altern Med*. 2001;1:7.
9. Sociedade Brasileira de Reumatologia – SBR. Dieta; 2013. Available at: http://www.fibromialgia.com.br/novosite/index.php?modulo=pacientes.artigos&id_mat_mat=11&id_mat=10 [accessed 25.09.13].
10. Sierra C, Margarit MIB. Alimentación em Fibromialgia. Barcelona: AFIBROM; 2007.
11. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids; 2002/2005. <http://www.nap.edu/> [accessed 17.09.13].
12. Institute of Medicine (IOM), Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes (DRI) for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids. Washington: National Academy Press; 2000.
13. Institute of Medicine (IOM), Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes (DRI) for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc. Washington: National Academy Press; 2000.
14. Marques AP. Validação da versão brasileira do Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2006;46(1):24–31.
15. WHO (World Health Organization). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva: WHO; 1998.
16. Richard R, Václav H, Pekárková I, Krejčová J, Racek J, Ladislav TL, et al. Free radicals after painful stimulation are influenced by antioxidants and analgesics. *Neuroendocrinol Lett*. 2003;24(5):304–9.
17. Katz DL, Greene L, Ali A, Faridi Z. The pain of fibromyalgia syndrome is due to muscle hypoperfusion induced by regional vasomotor dysregulation. *Med Hypotheses*. 2007;69:517–25.
18. Sakarya ST, Akyol Y, Bedir A, Canturk F. The relationship between serum antioxidant vitamins, magnesium levels, and clinical parameters in patients with primary fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol*. 2011;30:1039–43.
19. Shiavon AV, Portero KCC. Aspectos fisiopatológicos e nutricionais da fibromialgia. *Revista Nutrição em Pauta*. 2004;12(64):35–40.
20. Bell RF, Borzan BJ, Kalso CE, Simonnet G. Food, pain, and drugs: does it matter what pain patients eat? *Pain*. 2012;153(10):1993–6.
21. Mustafa N, Selami A, Feray S, Kadir Y, Omer C, Sevilay E, et al. Vitamins C and E treatment combined with exercise modulates oxidative stress markers in blood of patients with fibromyalgia: a controlled clinical pilot study. *Inf Healthc USA*. 2010;13(6):498–505.
22. Ribeiro KL, Marinho ISF. Fibromialgia e Atividade Física. *Fit Perform J*. 2005;4(5):208–87.



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Original article

Body composition by dual-energy x-ray absorptiometry in women with fibromyalgia

Márcia Maria Marques Teles Lobo^{a,*}, Eduardo dos Santos Paiva^b, Aline Andretta^b, Maria Eliana Madalozzo Schieferdecker^a

^aUniversidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

^bHospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 September 2013

Accepted 20 March 2014

Keywords:

Fibromyalgia

Body composition

Fat mass

DXA

ABSTRACT

Objectives: To assess body composition in women with fibromyalgia (FM) comparing to the reference value for healthy women.

Patients and Methods: Cross-sectional observational analytical study, with 52 women selected with Fibromyalgia, according American College of Rheumatology (ACR, 1990) criteria. The patients were selected in Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) and divided into two groups, 28 patients with a BMI (Body Mass Index) equal or higher (\geq) than 25 kg/m² and 24 patients with BMI less or equal (\leq) 24.99 kg/m², subjected to physical examination for the count of tender points (TP) and completing the fibromyalgia impact questionnaire (FIQ). The assessment of body composition was performed by the Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DXA). The values of the fat mass percentage (MG %) found in the two groups were compared to the average percentage of MG by age and sex, described by Heward (2004).

Results: The mean age of the study groups was 47.8 \pm 8.6 years, the FIQ score was 70.5 \pm 18.6 and TP 16.2 \pm 2.0. The mean BMI was 26.4 \pm 4.1 kg/m², and the amount of MG was 25.2 \pm 7.8 kg and 39.5 \pm 6.8%, and lean mass (LM) was 37.2 \pm 3.7 kg and 60.4 \pm 7.3%. In the group with BMI \leq 25 kg/m², the MG % was 33.8% (21.5 - 42.4) and in the group with BMI \geq 25 kg/m² of the MG was 44.4% (37.6 - 56.2).

Conclusion: Both groups women with FM eutrophic as the overweight and obese group, presented higher reference MG% levels comparing with the standard levels for healthy women.

© 2014 Sociedade Brasileira de Reumatologia. Published by Elsevier Editora Ltda.

All rights reserved.

* Corresponding author.

E-mail: lobomarcia@uol.com.br (M.M.M.T. Lobo).

2255-5021/\$ - see front matter. © 2014 Sociedade Brasileira de Reumatologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.03.024>

Composição corporal por absorciometria radiológica de dupla energia de mulheres com fibromialgia

R E S U M O

Palavras-chave:

Fibromialgia

Composição corporal

Massa gorda

DXA

Objetivos: Avaliar a composição corporal de mulheres com fibromialgia (FM) em relação ao valor de referência para mulheres saudáveis.

Pacientes e Métodos: Estudo transversal observacional, composto por 52 mulheres diagnosticadas com fibromialgia conforme os critérios do American College of Rheumatology (ACR, 1990), selecionadas no Ambulatório de Fibromialgia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR). As pacientes voluntárias foram divididas em dois grupos, 28 pacientes com Índice de Massa Corporal (IMC) igual ou superior (\geq) a 25 kg/m², e 24 pacientes com IMC igual ou inferior (\leq) a 24,99 kg/m² e submetidas ao exame físico para a contagem dos *tender points* (TP), além de preencherem o questionário de impacto da fibromialgia (FIQ). A avaliação da composição corporal foi realizada por meio da Absorciometria Radiológica de Dupla Energia (DXA). Os valores do percentual de massa gorda (% de MG), encontrados nos dois grupos, foram comparados ao percentual médio de MG por idade e sexo, descrito por Heward (2004).

Resultados: A idade média dos grupos pesquisados foi de 47,8 \pm 8,6 anos, o score do FIQ foi de 70,5 \pm 18,6 e TP 16,2 \pm 2,0. O IMC médio foi de 26,4 \pm 4,1 kg/m², e a quantidade de MG foi de 25,2 \pm 7,8 kg ou 39,5% \pm 6,8%, e de massa magra (MM) foi de 37,2 \pm 3,7 kg ou 60,4% \pm 7,3%. No grupo com IMC \leq 25 kg/m² o percentual de MG foi de 33,8% (21,5 – 42,4), e no grupo com IMC \geq 25 kg/m² o percentual de MG foi de 44,4% (37,6 – 56,2).

Conclusão: Tanto mulheres com FM eutróficas quanto as com sobrepeso e obesas apresentaram percentual de MG acima dos valores de referência de mulheres saudáveis.

© 2014 Sociedade Brasileira de Reumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda.

Todos os direitos reservados.

Introduction

Fibromyalgia (FM) is a chronic clinical syndrome of unknown aetiology, characterized by a diffuse widespread muscle pain, fatigue and non-restorative sleep with physical and psychological damage to their carriers.¹ In 1990, the American College of Rheumatology (ACR) established classification criteria for fibromyalgia, characterized by a widespread pain in at least three of the four established quadrants and that persists for a period of three months, and pain to palpation in 11 of the 18 tender points previously determined.²

FM affects approximately eight times more women than men, especially in the age group between 35 and 60 years, causing a negative impact on quality of life and on daily activities of these individuals.^{3,4}

Studies have shown a higher prevalence of overweight and obesity in this population, when compared to general population, and it has been observed a marked worsening of pain sensitivity and, therefore, of quality of life and the ability to perform physical activities.^{5,6}

Another possible mechanism to explain the link between obesity and FM is the psychological factor, given that the disease is strongly associated with depression and eating disorders, which may result in changes in body weight, especially among women with low levels of physical activity.^{7,8}

It is not possible to assert the role that obesity plays in the pathophysiology of the disease, whether it would be cause or consequence, or if, in addition to excess weight, the body composition are changed.

In this context, an accurate assessment of the nutritional status becomes relevant. BMI is a widely used method by health professionals for this purpose, but it is limited and does not provide information on the distribution and amount of body fat. Sometimes, individuals classified as normal by BMI may have excess body fat.^{9,10}

The body composition quantifies the body parts, and its determination is important for understanding the effects that diet, exercise, disease and physical growth, among other environmental factors, have on the human body.¹¹ But it is important that, in addition to body weight and BMI, body composition in patients with FM be also evaluated.

The identification of the body measures of fat mass (FMass) and lean mass (LMass) can be accomplished by several methods, including dual energy X-ray absorptiometry (DXA), considered an indirect reference method for the estimation of body components and the nutritional status of individuals from various age groups. DXA offers, as advantage, a good precision, accuracy and reproducibility, being based on the measurement of three body parts (bone mineral tissue, FMass and LMass), and generating data both for total body analysis as for specific body segments: upper limbs, lower limbs and trunk.¹³⁻¹⁶

So far, few studies have been published exploring the body composition in women with FM. It is important to understand whether there are differences in body composition of these women, compared to reference values for healthy women, to guide the nutritional planning, in view to provide greater food and nutritional safety to this group.

Taking into account the consequences of obesity in relation to FM, and the possible relationship of body composition to a

worsening of symptoms and quality of life of patients, the aim of this study was to evaluate the body composition in women with FM compared to the reference value for healthy women.

Patients and methods

Study design

This is an observational cross-sectional analytical study, approved by the Research Ethics Committee, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (HC/UFPR), according to decision 8786.

All patients who agreed to participate signed an informed consent (IC).

The study included female patients aged 18-60 years, selected at the Clinic of Rheumatology, HC/UFPR, between March and October 2012, diagnosed with FM according to 1990 ACR criteria.²

Patients with infectious diseases, those who modified their medication in the four weeks preceding the survey, who used corticosteroids, with diabetes, uncompensated endocrine diseases (such as hypothyroidism), severe cardiovascular disease, malignancy in the last year, severe psychiatric illness (substance abuse, schizophrenia, psychosis), and pregnant and lactating women were excluded from the study.

The 52 selected patients were evaluated for impact of FM on their quality of life, number of tender points, anthropometrics, and body composition.

To assess the impact of FM on patients' quality of life, we applied the fibromyalgia impact questionnaire (FIQ), which contains questions related to functional ability, professional activity, psychological distress and physical symptoms which, at the end, feature a score ranging from 0 to 100, depending on the severity of symptoms, with 100 being the maximum impact.¹⁷

The tender points (TP) were evaluated by the physician, according to 1990 ACR criteria.²

The height was measured in centimeters (cm) and converted to meters (m), in a wall stadiometer, to the nearest 0.1 cm. To obtain the body weight in kilograms (kg), a portable digital scale with a capacity of 150 kg was used.¹⁸

BMI was obtained by the ratio of weight in kilograms by the height squared in meters: $BMI = \text{weight (kg)} / \text{height (m)}^2$ and was classified as: underweight, $<18.5 \text{ kg/m}^2$; eutrophic, between 18.5 and 24.99 kg/m^2 ; overweight, between 25 and 29.99 kg/m^2 ; and obesity $>30 \text{ kg/m}^2$.⁹

Determination of body composition

The assessment of body composition was performed by dual energy X-ray absorptiometry (DXA) using a Lunar Prodigy Advance DPX equipment, with the patient lying supine with legs and arms straight and flush with the unadorned body.^{12,19,20} The examination was conducted by a specialized technician.

The results were issued with the aid of software Encore version 12.10. Values of FMass and LMass described in grams and converted to kilogram (kg) and FMass% were obtained. The mean values of FMass% and age for the two groups studied were calculated and compared to the reference values of

choice, which determine that the mean FMass% for women of age 34-55 years is 32%.²¹ The FMass values found in the evaluation of women with fibromyalgia were compared with reference values for healthy women. Then the percentage difference between the findings for our two groups, which we define as the percentage of adequacy, was calculated.

Statistical analysis

For the statistical analysis, the Student's t-test with R software (R Development Core Team, 2013), and Microsoft® Excel 2010 was performed. We considered a significance level of 95% ($p \leq 0.05$).

Results

The mean age of the women studied was 47.8 ± 8.6 years, and the length of disease reported was 7.2 ± 4.9 years (Table 1).

The FIQ score was 70.5 ± 18.6 , and the number of tender points was 16.2 ± 2.0 . An increased of the severity of symptoms by FIQ, arbitrarily determined as greater than 70, was observed in 33 (63.5%) patients (Table 1).

The occupation of the patients presented the following distribution: 24 (46.1%) as housewives, 25 (48.1%) as having a formal activity, and 3 (5.8%) as off work due to FM (Table 1).

In the distribution by BMI, 24 (46.1%) patients were eutrophic, 16 (30.8%) were overweight, and 12 patients (23.1%) were obese (Table 1).

The mean BMI of the group was $26.4 \pm 4.1 \text{ kg/m}^2$, and, by checking the body composition, it was observed that the mean FMass was $25.2 \pm 7.8 \text{ kg}$ or $39.5 \pm 7.3\%$; and the mean LMass was $37.2 \pm 3.7 \text{ kg}$ or $60.4 \pm 7.3\%$, as described in Table 2.

In the analysis of groups separated by BMI, when compared to the reference value of 32% used for FMass, the FMass% and the percentage of adequacy of the group with $BMI \leq 24.99 \text{ kg/m}^2$ were 33.8% (21.5 - 42.4) and 5.75%, respectively; and for the group with $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$, the values were 44.4% (37.6 - 56.2) and 38.85%, respectively, with statistically significant differences between groups (Table 3).

Discussion

The larger body weight and BMI have been described as disturbing factors in the general population and in groups with FM. This study is relevant thanks for the paucity of data in the literature to date, and also because, in addition to identifying overweight and BMI, classifies the body composition using DXA as a method.

Among the results obtained according to BMI classification, we observed that 24 women had normal weight, and 28 were overweight or obese. Analyzing the BMI of all women, the mean value was 26.4 kg/m^2 (overweight).

Several authors who have studied groups with FM use BMI to assess the nutritional status of patients, either for the characterization of individuals, and in order to establish correlations between nutritional status, functionality, quality of life and symptomatology in disease.²²⁻²⁸

Table 1 – Demographic and clinical variables of patients with fibromyalgia

VARIABLES	FM Women n=52	%
Age (years)	47.8±8.6*	-
Length of illness (years)	7.2±4.9*	-
FIQ score	70.5±18.6*	-
Tender points (TP)	16.2±2.0*	-
Severity of symptoms (FIQ ≥70)	33	63.5
BMI (kg/m ²)		
Underweight (<18.5)	0	-
Normal weight (18.5 - 24.99)	24	46.1
Overweight (25.0 - 29.99)	16	30.8
Obesity (>30)	13	23.1
Schooling		
Fundamental Education 1	10	19.2
Fundamental Education 2	14	26.9
High School	19	36.6
Graduate/Postgraduate	9	17.3
Occupation		
Housewife	24	46.1
Formal worker	25	48.1
Student	0	0
Off work	3	5.8
Income		
Up to 2 MW	17	32.7
2-5 MW	19	36.5
Over 5 MW	16	30.8

FIQ: Fibromyalgia impact questionnaire; MW: Minimum wage;
*Mean and standard deviation values; %: Values are represented as a percentage.

Table 2 – Anthropometrics and body composition data of women with fibromyalgia

VARIABLES	n=52 MEAN (SD)	MINIMUM / MAXIMUM
Height (m)	1.57 (0.10)	1.43 / 1.69
Weight (kg)	65.5 (10.2)	45.12 / 92.6
BMI (kg/m ²)	26.4 (4.1)	18.9 / 34.9
Fat mass (kg)	25.2 (7.8)	9.79 / 39.92
Fat mass (%)	39.5 (7.3)	21.5 / 56.2
Lean mass (kg)	37.2 (3.7)	29.08 / 51.49
Lean mass (%)	60.4 (7.3)	43.8 / 78.5

Data are expressed as mean; and SD: Standard Deviation. Values: Minimum and maximum; m: meter; and %: percentage.

In general, the specialized literature reveals that in the analysis of BMI in women with FM, overweight and obesity are frequent, and that the increase in BMI has a negative correlation with quality of life and a positive correlation with physical dysfunction and number of tender points. In the present study, these correlations were not established. Some authors suggest that the weight loss leads to improvement in the general condition and quality of life of these patients.^{8,29-31}

Lowe et al. (2006) report that the possible cause of obesity in the group with FM is partly due to the smaller basal energy expenditure, despite the level of physical activity and hormonal disorders.³²

In the body composition analysis in this study, the mean FMass% was 39.5%, which, when compared to the reference

Table 3 – Percentage of FM of women with fibromyalgia with BMI ≤24.99 kg/m² and BMI ≥25 kg/m², with reference values

Groups/ Variables	FM (%) (mean) (min-max)	Reference FM (%)	Adequacy %
BMI ≤24.99 (kg/m ²)	33.8 (21.5 - 42.4)	32	5.75
BMI ≥25 (kg/m ²)	44.4 (37.6 - 56.2)	32	38.85
P-value	0.000*	-	-

BMI: Body mass index; FM: Fat mass; kg: kilogram; m: meter; and %: percentage
Data are expressed as mean, minimum and maximum. *Significant difference (p <0.005)
Reference value: adapted by Heward, 2004.

value for healthy women (32%), was above average. This finding confirms that the FMass% from women with FM is consistent with the values for obese women.²¹ This finding demonstrates that the profile of body composition in women with FM may be peculiar to the syndrome, and further studies are needed to explore the subject.

After splitting the group by BMI and comparing with the above mentioned reference value, it was observed that the FMass% of the group with BMI ≤24.99 was 5.75% higher than the recommended, while in the group with BMI ≥25 kg/m², the FMass% was 38.85% above the recommended level. These results show that women with FM presented a FMass% higher than the recommended, and that overweight and obese women have more quantity of adipose tissue.

Based on these results, it can be inferred that women with FM, regardless of body weight and BMI, present a FMass amount above the recommended values. This finding demonstrates that, in addition to the impairment in quality of life and functionality, and to a worsening of symptoms of the disease, in these patients there is an increased risk for the onset of chronic non-communicable diseases (CNCDs).

In the study of Arranz et al. (2012), with 103 women with FM in which the relationship between body composition and quality of life was evaluated, it was observed that patients with higher fat mass showed worsening of their general health, as well as in the emotional status and pain sensation. These authors suggest that the amount of FMass may be associated with increased severity of fibromyalgia symptoms, lower levels of quality of life, worsening of physical fitness and a higher number of tender points.³¹

In Spain, in a study on the analysis of body composition in women with FM measured with bioelectric impedance, the authors found a mean value for total body FMass of 28.3 kg (38.6%), and concluded that obesity is a common condition among women with FM, with a prevalence of 33.7%.⁶

More studies are needed in the analysis of body composition in patients with FM, in order to generate further information on the prevalence of overweight and obesity in this group, and the effect of body fat on disease symptoms and its interference in quality of life.

Though we have considered the reference values of FMass for healthy women without regard to race and geographic region, our data point to the need for individualized food and nutrition planning, giving consideration to body composition.

Conclusion

The quantification of FMass in patients with FM is relevant because, apart from being an integral part of the global nutritional assessment, the adipose tissue has been considered as an important component in the pathophysiology of this disease. However, the elements and mechanisms of adipose tissue need to be clarified.

In the analysis of body composition of women with FM classified according to BMI as normal weight, overweight and obese, it was observed that the percentage of FMass is above the reference values for healthy women. These data indicate the need for using methods to assess body composition and not only the total body mass.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

- Wang C, Schmidt CH, Rones, RBS, Kalish R, Vinh J, Goldenberg DL et al. A Randomized Trial of Tai Chi for Fibromyalgia. *N Engl J Med*. 2010;363:743-754.
- Wolf F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Godenberg DL et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1990;33:160-72.
- Cavalcante AB, Sauer JF, Chalot SD, Assumpção A, Lage LV, Matsutani LA et al. The prevalence of fibromyalgia: a literature review. *Rev Bras Reumatol*. 2006;46:40-48.
- Senna ER, Barros ALP de, Silva EO, Costa IF, Pereira LVB, Ciconelli RM et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol*. 2004;31:594-7.
- Loevinger BL, Muller D, Alonso C, Coe CL. Metabolic syndrome in women with chronic pain. *Metab Clin Exp*. 2007;56:87-93.
- Aparicio VA, Ortega FB, Heredia JM, Carbonell-Baeza A, Delgado-Fernández M. Analisis de la composición corporal em mujeres con fibromialgia. *Reumatol Clin*. 2011;7:7-12.
- Ursini F, Naty S, Grembale RD. Fibromyalgia and obesity: the hidden link. *Rheumatol Int*. 2011;31:1403-8.
- Mork PJ, Vasseljen O, Nilsen TI. Association between physical exercise, body mass index, and risk of fibromyalgia: longitudinal data from the Norwegian Nord-Trøndelag Health Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:611-7.
- Global Data Base on Body Mass Index. The International Classification of adult underweight, overweight and obesity according to BMI, WHO 2004. Available at http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html Accessed in: 13/11/2012.
- Mota FM, Rinaldi AEM, Pereira AF, Orsatti FL, Burini RC. Indicadores antropométricos como marcadores de risco para anormalidades metabólicas. *Ciências & Saúde Coletiva*. 2011;16:3901-3918.
- González JE. Composición corporal: studio y utilidad clínica. *Endocrinol Nutr*. 2013;60:69-75.
- Roche et al. Human Body Composition. In: Lohman, TG. Dual Energy X-Ray Absorptiometry. 1 ed. Illinois: Human Kinetics, 1996.
- Plank LD, Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2005;8:305-9.
- Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2008;11:566-72.
- Coin A, Giannini S, Minicuci N, Rinaldi G, Pedrazzoni M, Minisola S et al. Limb fat-free mass and fat mass reference values by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) in a 20-80 year-old Italian population. *Clinical Nutrition*. 2012;31:506-11.
- Lohman M, Tallroth K, Kettunen JA, Martinen MT. Reproducibility of dual-energy x-ray absorptiometry total and regional body composition measurements using different scanning positions and definitions of regions. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2009;1663-1668.
- Marques AP, Santos, AMB, Assumpção A, Matsutani LA, Lage LV, Pereira CAB. Validação da Versão Brasileira do Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). *Rev Bras Reumatol*. 2006;46:24-31.
- Lohman TG, Roche AF, Martorel R. Anthropometrics standardization reference manual. 1 ed. Champaign: Human Kinetics Books, 1988.
- Heyward VH, Stolarczyk LM. Applied body composition assessment. in: body composition basics. 1 ed. Illinois: Human Kinetics, 1996.
- Ramos RML, Armán AJ, Galeano NA, Hernández AM, Gómez JMG, Molinero JG Absorciometría con rayos X de doble energía. *Fundamentos, metodología y aplicaciones clínicas*. Radiologia. 2012;54:410-23.
- Heyard VH, Stolarczyk LM. Applied Body Composition Assessment. 2 ed. Champaign, Human Kinetics, 2004.
- Sabbag LM dos S, Pastore CA, Júnior PY, Miyazaki MH, Gonçalves A, Kaziya HHS et al. Effects of physical conditioning over patients with fibromyalgia. *Rev Bras Med Esporte*. 2007;13:6-10.
- Mannerkorpi K, Nordeman L, Cider A, Jonsson G. Does moderate-to-high intensity Nordic walking improve functional capacity and pain in fibromyalgia? A prospective randomized controlled trial. *Arthritis Research & Therapy*. 2010;12:R189.
- Arranz LI, Canela MA, Rafecas M. Fibromyalgia and nutrition, what do we know? *Rheumatol Int*. 2010;30:1417-1427.
- Mork PJ, Vasseljen O, Nilsen TI. Association between physical exercise, body mass index, and risk of fibromyalgia: longitudinal data from the Norwegian Nord-Trøndelag Health Study. *Arthritis Care & Research (Hoboken)*. 2010;62:611-17.
- Cardoso FS, Curtolo M, Natour J, Júnior IL. Avaliação da qualidade de vida, força muscular e capacidade funcional em mulheres com fibromialgia. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51:338-50.
- Carbonel-Baeza A, Aparicio VA, Ortega FB, Cuevas AM, Alvarez IC, Ruiz JR et al. Does a 3-month multidisciplinary intervention improve pain, body composition and physical fitness in women with fibromyalgia? *Br J Sports Med*. 2011;45:1189-95.
- Romero-Zurita A, Carbonel-Baeza A, Aparicio VA, Ruiz JR, Tercedor P, Delgado-Fernández M. Effectiveness of a Tai-Chi Training and Detraining on Functional Capacity, Symptomatology and Psychological Outcomes in Women with Fibromyalgia. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:614196.
- Shapiro JR, Anderson DA, Danoff-Burg S. A pilot study of the effects of behavioral weight loss treatment on fibromyalgia symptoms. *J Psychosom. Res*. 2005;59:275-82.

-
30. Neumann L, Lerner E, Glazer Y, Bolotin A, Shefer A, Buskila D. A cross-sectional study of the relationship between body mass index and clinical characteristics, tenderness measures, quality of life, and physical functioning in fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol*. 2008;27:1543-7.
 31. Arranz L, Canela MA, Rafecas M. Relationship between body mass index, fat mass and lean mass with SF-36 quality of life scores in a group of fibromyalgia patients. *Rheumatol Int*. 2012;36:3605-611.
 32. Lowe JC, Yellin J, Honeyman-Lowe G. Female fibromyalgia patients: lower resting metabolic rates than matched healthy controls. *Med Sci Monit*. 2006;12:282-9.